

Zur Decarboxylierung
von Brenztraubensäure

Frank Müller

Zur Decarboxylierung
von Brenztraubensäure

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München



vorgelegt
von
Frank Müller
aus
Brunsbüttelkoog
August 1957

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. E. DANE
2. Prof. Dr. R. HUISGEN

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dez 1957

M e i n e n E l t e r n

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Herbst 1954 bis Sommer 1957 im Chemischen Laboratorium der Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Frau Professor Dr. Elisabeth D a n e

ausgeführt.

Für die immer gewährte Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit und für die stete Bereitschaft auch in persönlichen Dingen gerne mit Rat und Tat zu helfen, möchte ich Frau Professor Dr. E. D a n e auch an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Herrn Professor Dr. R. H u i s g e n danke ich für die jederzeit bewiesene Anteilnahme, die er mir und meinem Studium entgegengebracht hat.



Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Theoretischer Teil</u>	1
Einleitung	1
Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Anisidin	3
Reaktion von Brenztraubensäure mit m-Nitranilin	8
Reaktion von Brenztraubensäure mit Mesidin	9
α -Keto- γ -valerolakton- γ -carbonsäure	11
Zum Mechanismus der Brenzweinsäure- und Acetursäure-Entstehung	12
Über Kondensationen von Brenztraubensäure mit Aldehyden	18
Decarboxylierung der Benzal-brenztraubensäure-Derivate	26
Brenztraubensäure-oxim	29
Zusammenfassung	30
<u>Experimenteller Teil</u>	31
<u>A. Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Anisidin</u>	31
I. Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Anisidin zum Zwischenprodukt $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va)	31
1. Umwandlung des Zwischenproduktes $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) in 6-Methoxy-2-methyl-chinolin-carbonsäure-4 und Brenzweinsäure-dianisidid	35

2.	Veresterung des Zwischenproduktes $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) zu den Estern $C_{14}H_{15}O_5N$ (VIb) und $C_{21}H_{22}O_5N_2$ (VII)	37
a)	Überführung des Esters $C_{14}H_{15}O_5N$ (VIb) in 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-methylester-4	41
3.	Überführung des Zwischenproduktes $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) in die Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa)	41
c)	Veresterung der Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa) zum Ester $C_{14}H_{15}O_5N$ (VIb)	44
d)	Umwandlung der Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa) in 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4	45
II.	Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Anisidin zum Pyrrolidon-Derivat $C_{20}H_{20}O_5N_2$ (VIII) und zu 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4	45
1.	Veresterung der Säure $C_{20}H_{20}O_5N_2$ (VIII) zum Ester $C_{21}H_{22}O_5N_2$ (VII)	46
2.	Decarboxylierung der Säure $C_{20}H_{20}O_5N_2$ (VIII) zur Neutralverbindung $C_{19}H_{20}O_3N_2$ (IX)	47
B.	<u>Reaktion von Brenztraubensäure mit m-Nitranilin</u>	48
I.	Kondensation von Brenztraubensäure mit m-Nitranilin zum Pyrrolidon-Derivat $C_{17}H_{14}O_5N_4$ (IXb)	48
1.	Überführung der Verbindung $C_{17}H_{14}O_5N_4$ (IXb) in die Verbindung $C_{22}H_{18}O_7N_4$ (XI)	49
2.	Darstellung von N-(m-Nitrophenyl)-brenzweinsäure-imid	51

<u>C. Reaktion von Brenztraubensäure mit Mesidin</u>	52
I. Kondensation von Brenztraubensäure mit Mesidin zu Brenzweinsäure- und Acetursäure-Derivaten	52
1. Identifizierung der Acetursäure-Derivate $C_{23}H_{30}O_2N_2$ (XII) und $C_{14}H_{19}O_3N$	57
II. Umsetzung von Brenztraubensäure mit Mesidin zur Schiff'schen Base des Mesidin-pyruvates $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV)	59
1. Spaltung der Schiff'schen Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) zu Mesidin und Brenztraubensäure	61
2. Reaktion der Schiff'schen Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) mit Benzaldehyd zum Benzal-brenztraubensäure-anil-Derivat $C_{19}H_{19}O_2N$ (XXVIIIa)	62
3. Überführung der Schiff'schen Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) in Brenzweinsäure- und Acetursäure-Derivate	63
 <u>D. Reaktion von α-Keto-γ-valerolakton-γ-carbon-säure mit p-Anisidin und Mesidin</u>	 65
I. Reaktion von α -Keto- γ -valerolakton- γ -carbon-säure mit p-Anisidin zu $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (XVIa) und zu $C_{13}H_{13}O_5N$	65
1. Überführung der Verbindung $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (XVIa) in Brenzweinsäure-dianisidid und 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbon-säure-4	67
II. Reaktion von α -Keto- γ -valerolakton- γ -carbon-säure mit Mesidin zu $C_{24}H_{30}O_4N_2$ (XVib)	68
1. Überführung der Verbindung $C_{24}H_{30}O_4N_2$ (XVib) in Brenzweinsäure-dimesidid	69

<u>E. Decarboxylierung von Brenztraubensäure-oxim und Brenztraubensäure-oxim-methyläther</u>	70
I. Darstellung der Verbindungen	70
II. Brenzen der Verbindungen	71
<u>F. Reaktion von Benzaldehyd mit Brenztraubensäure und p-Anisidin</u>	73
I. Kondensation von Benzaldehyd mit Brenztrau- bensäure zu Benzal-brenztraubensäure XXV	73
1. Reaktion von Benzal-brenztraubensäure mit p-Anisidin zum Anisidil $C_{17}H_{15}O_3N$ (XXVIII) und Decarboxylierung zum Zimtaldehyd-anisi- dil	73
II. Reaktion von Benzal-p-anisidin mit Brenztrau- bensäure zu Benzal-brenztraubensäure-anisidil XXVIII, zum Pyrrolidon-Derivat $C_{24}H_{23}O_3N_2$ (XXIX), zur 6-Methoxy-2-phenyl-4-oxy-1,2,3,4- tetrahydro-chinolincarbonsäure-4 XXX und zu 6-Methoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-4 XXXI	75
<u>G. Reaktion von p-Nitrobenzaldehyd mit Brenztrau- bensäure und primären Aminen</u>	78
I. Kondensation von p-Nitrobenzaldehyd mit Brenztraubensäure zu p-Nitrobenzal-brenz- traubensäure XXVI	78
1. Reaktion von p-Nitrobenzal-brenztraubensäu- re mit p-Anisidin zum Anisidil $C_{17}H_{14}O_5N_2$ (XXXVIIa) und Decarboxylierung dieses Ani- sidils	80

2.	Reaktion von p-Nitrobenzal-brenztraubensäure mit Mesidin zum Mesidil $C_{19}H_{18}O_4N_2$ (XXXVIIb) und Decarboxylierung des Mesidils	81
II.	Reaktion von p-Nitrobenzal-p-anisidin mit Brenztraubensäure zur Säure $C_{17}H_{16}O_6N_2$ (XXXIVa) und zum Pyrrolidon-Derivat $C_{24}H_{21}O_5N_3$ (XXXIII)	82
III.	Reaktion von p-Nitrobenzal-cyclohexylamin mit Brenztraubensäure zur Säure $C_{16}H_{20}O_5N_2$ (XXXIVb) und Decarboxylierung der Säure	85
1.	Überführung der Säure $C_{16}H_{20}O_5N_2$ (XXXIVb) in das Laktone $C_{10}H_7O_5N$ (XXXV) und den Ester $C_{11}H_9O_5N$ (XXXVI)	86
2.	Reaktion der Säure $C_{16}H_{20}O_5N_2$ (XXXIVb) mit Mesidin zur Säure $C_{19}H_{20}O_5N_2$ (XXXIVc)	88
H.	<u>Reaktion von p-Carbmethoxybenzaldehyd mit Brenztraubensäure und primären Aminen</u>	89
I.	Kondensation von p-Carbmethoxybenzaldehyd mit Brenztraubensäure zu p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure XXVII	89
1.	Reaktion von p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure mit p-Anisidin zum Anisidil $C_{19}H_{17}O_5N$ (XXXIX) und Decarboxylierung zu p-Carbmethoxy-zimtaldehyd-anisidil $C_{18}H_{17}O_3N$	90
II.	Reaktion von p-Carbmethoxybenzal-cyclohexylamin mit Brenztraubensäure zur Säure $C_{18}H_{23}O_5N$ (XXXVIII) und zu Brenzweinsäure-dicyclohexylamid	92

J. Reaktion von Pyridinaldehyd-4 mit Brenztraubensäure und primären Aminen

94

I. Kondensation von Pyridinaldehyd-4 mit Brenztraubensäure zum Kupfersalz $C_{18}H_{22}O_{10}N_2Cu$

94

II. Reaktion von p-Pyridal-p-aminophenol mit Brenztraubensäure

96

T H E O R E T I S C H E R T E I L

=====

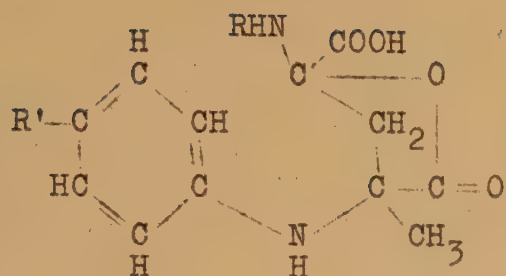
Die Umsetzung von Brenztraubensäure mit primären aromatischen Aminen führt im wesentlichen zu zwei stabilen Endprodukten, zu Chinolincarbonsäuren und zu Derivaten der Brenzweinsäure.

Wir haben uns in der vorliegenden Arbeit für die Brenzweinsäure-Bildung interessiert, trafen bei dieser Untersuchung aber naturgemäß auch immer wieder auf Chinolincarbonsäuren.

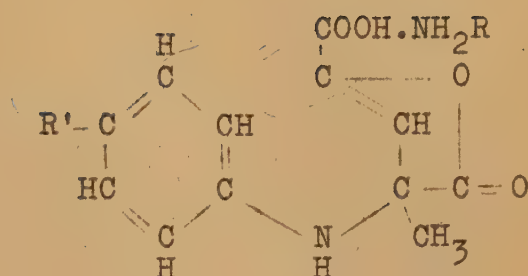
Bei der Reaktion von Brenztraubensäure mit Anilin wurde zuerst 1877 von C. B ö t t i n g e r (1) eine Chinolincarbonsäure isoliert, deren Konstitution wenig später von O. D ö b n e r (2) aufgeklärt worden ist. 1896 gelang es L.J. S i m o n (3) bei der Umsetzung von Brenztraubensäure mit p-Toluidin ein instabiles Zwischenprodukt zu isolieren, das unter starker Kohlendioxyd-Entwicklung in 2,6-Dimethylchinolincarbonsäure-4 überging *).

H. H a m m e l (5) schlug für dieses Zwischenprodukt die naheliegenden Strukturformeln Ia bzw. Ib vor und stand damit in Übereinstimmung mit H. v. E u l e r (6), der bei anderen Aminen analoge Zwischenstoffe postuliert hatte. In einigen Fällen, so beim p-Phenylendiamin und bei der Anthranilsäure glaubte H. v. E u l e r (6) allerdings annehmen zu müssen, daß die Kondensation schon zu Derivaten der Tetrahydrochinolincarbonsäure weitergegangen sei, was inzwischen von O. B a l c k e (7) bestätigt wurde.

*) Vergl. auch M. P a s s e r i n i und G. R a g n i (4)



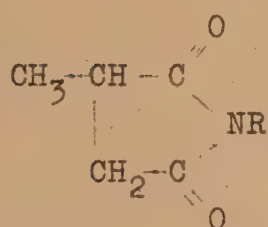
Ia



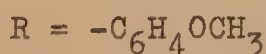
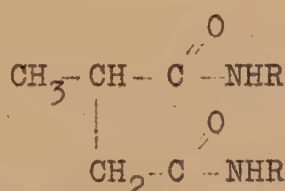
Ib



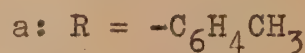
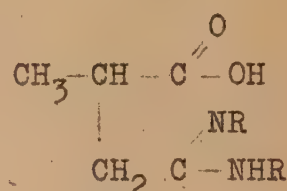
Derivate der Brenzweinsäure haben zuerst G. G i u f f - r i d a und A. C h i m i e n t i (8) um 1900 bei der Umsetzung von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol erhalten. Sie isolierten bei dieser Reaktion das Brenzweinsäure-imid II. Im Falle des p-Anisidins fanden sie das Brenzweinsäure-di-anisidid III. Die Reaktionen wurden von H. H a m m e l (5) und O. B a l c k e (7) vervollständigt.



II



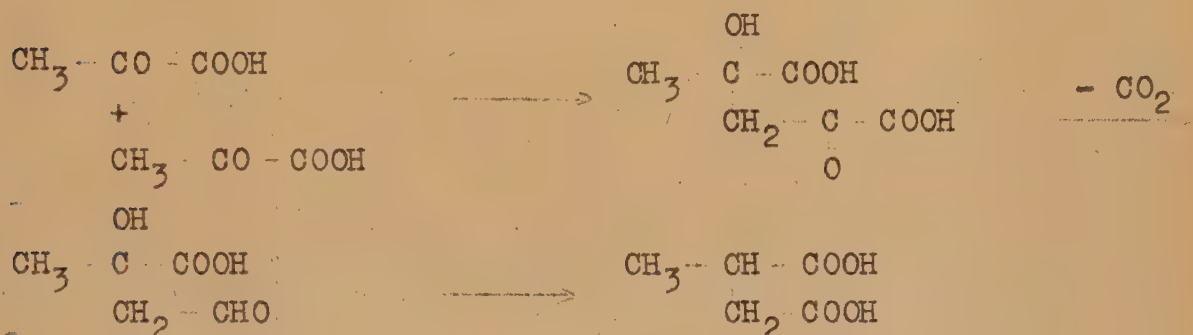
III



IV

Bei der Umsetzung von p-Toluidin mit Brenztraubensäure erhielt H. H a m m e l (5) ein weiteres interessantes Derivat der Brenzweinsäure, das Halbamidin IVa, dessen Konstitution H. P i r z e r (9) durch eine eindeutige Synthese bewiesen hat. Ein Halbamidin IVb gleicher Konstitution wurde von O. B a l c k e (7) bei der Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol gefunden.

Für die Bildung der Brenzweinsäure ist keine Analogie bekannt. Nimmt man an, daß zunächst 2 Brenztraubensäuren eine Aldolkondensation eingehen, so muß das nicht isolierte Zwischenprodukt Kohlendioxyd verlieren und außerdem muß die dann entstandene β -Oxycarbonylverbindung formal zur gesättigten Säure disproportionieren.



Dieser Reaktionsverlauf erschien uns wenig wahrscheinlich und wir suchten daher auf experimentellem Weg einen näheren Einblick zu gewinnen. Unser Ziel war dabei zunächst Zwischenprodukte auf dem Weg zur Brenzweinsäure zu fassen.

Reaktion von p-Anisidin mit Brenztraubensäure

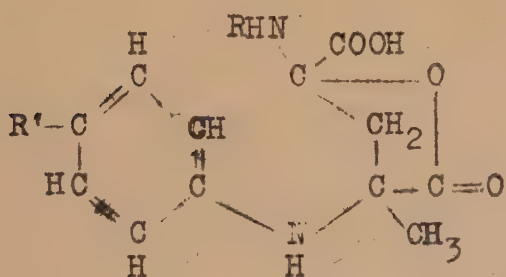
Zuerst untersuchten wir die Umsetzung von Brenztraubensäure mit p-Anisidin. Nimmt man die Kondensation in Äthanol bei -15° vor, so läßt sich in etwa 60 %iger Ausbeute eine Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$ isolieren, die nach folgender Bruttogleichung entstanden ist:



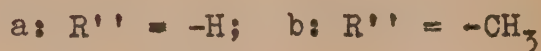
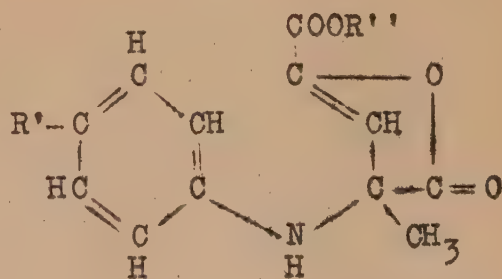
Außerdem wurden etwa 15 % 6-Methoxy-2-methyl-chinolin-carbonsäure-4 und die entsprechende Menge Kohlendioxyd gefunden. In Wasser konnte die Ausbeute an $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$ auf 70 % gesteigert werden. Für dieses Zwischenprodukt vom Schmelz-

punkt 128° kommen auf Grund der Entstehung und der Bruttozusammensetzung wieder zwei Konstitutionsformeln Va bzw. Vb in Frage, die Ia bzw. Ib entsprechen. Mit diesen Konstitutionsformeln steht in Übereinstimmung, daß die Verbindung vom Schmelzpunkt 128° - ähnlich wie es H. Hammel (5) und Th. Wieland (10) gefunden haben - schon bei der Veresterung mit Diazomethan 1 Mol p-Anisidin verliert. Diese Abspaltung von 1 Mol Base konnten wir jetzt auch durch sehr mildes Behandeln mit Säuren oder Alkalien erreichen, wobei wir die freie Enol-lakton-säure VIA erhielten.

Wir neigen mehr zu der Annahme, daß die Konstitution Va vorliegt, daß also das zweite Mol Base nicht salzartig vorliegt, sondern an die Doppelbindung addiert ist. Damit stehen wir in Übereinstimmung mit Th. Wieland (10). Diese Konstitution würde erklären, daß die Titration mit Lauge einen andersartigen Verlauf nimmt, als bei dem um 1 Mol p-Anisidin ärmeren Ester Vb und der Enol-laktonsäure VIA. Die Substanz $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va bzw. Vb) läßt nämlich bei der Titration mit Natronlauge nach Zusatz von 1 Mol keinen Endpunkt erkennen; hier wird mithin schon in der Kälte der Laktonring geöffnet. Die Säure VIA dagegen verbraucht in der Kälte genau 1 Mol Lauge, während der entsprechende Ester Vb keine verbraucht. Wenn in allen drei Verbindungen die gleiche Enol-lakton-Gruppierung vorläge - also die Verbindung Va nur das Salz der Säure Va wäre - so sollten sich alle drei Stoffe bei der Titration gleich verhalten.



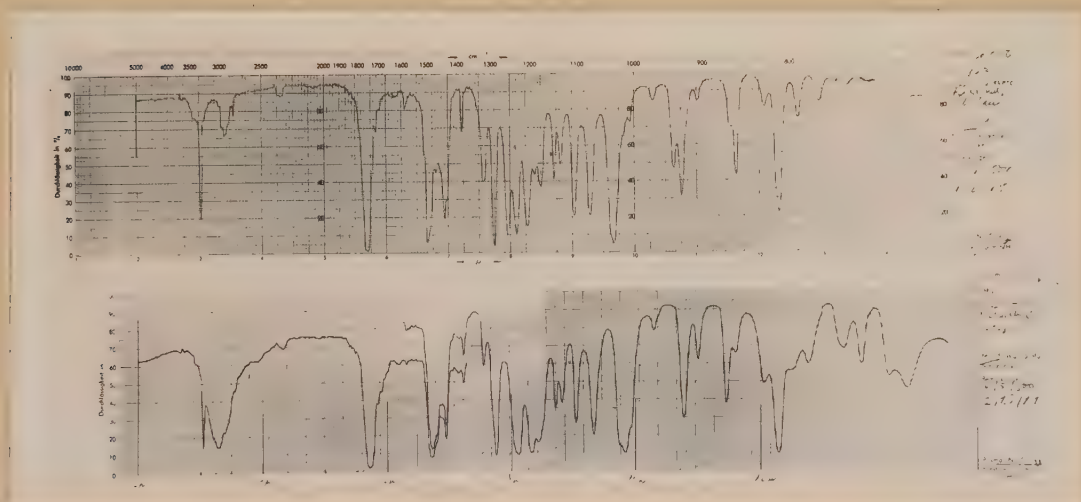
Va



VI

Bei der katalytischen Hydrierung in Äthanol nimmt das Zwischenprodukt Va schon nach kurzer Zeit fast genau 1 Mol Wasserstoff auf; ebenso verhält sich der Ester Vib.

Zur Sicherung der Konstitution wurde von der Enol-laktonsäure VIa und ihrem Ester Vib ein UR-Spektrum aufgenommen. Bei beiden Verbindungen tritt bei $3,02 \mu$ eine NH-Bande, bei $5,70 \mu$ eine Lakton- bzw. Esterbande und bei der Säure außerdem bei $3,26 \mu$ die Bande der Carboxylgruppe auf. Die für Doppelbindungen charakteristische Bande bei $6,2 - 6,4 \mu$ ist allerdings bei dem Ester nur andeutungsweise und bei der Säure überhaupt nicht zu sehen.



Wir haben nun geprüft, ob und unter welchen Bedingungen die Verbindung Va in Brenzweinsäure übergehen kann. Erhitzt man die Substanz, die sich durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Chloroform - Äther analysenrein erhalten läßt, über den Schmelzpunkt, so werden etwa 8 - 10 % Brenzweinsäure-dianisidid gefunden und daneben ungefähr 40 % Chinolincarbonensäure.

Durch Kochen in Äthanol läßt sich die Ausbeute an Dianisidid um etwa 4 % steigern. Hier wurden 83 % Chinolincarbonensäure und die entsprechenden Mengen Kohlendioxyd und p-Ani-

sidin gefunden. Eine geringe Steigerung erfährt die Brenzweinsäure-Bildung in Essigester (15 - 16 %) und Pyridin (18 %), wobei sich die Ausbeute an Chinolincarbonsäure in Grenzen von 75 % (Pyridin) - 83 % (Essigester) bewegt.

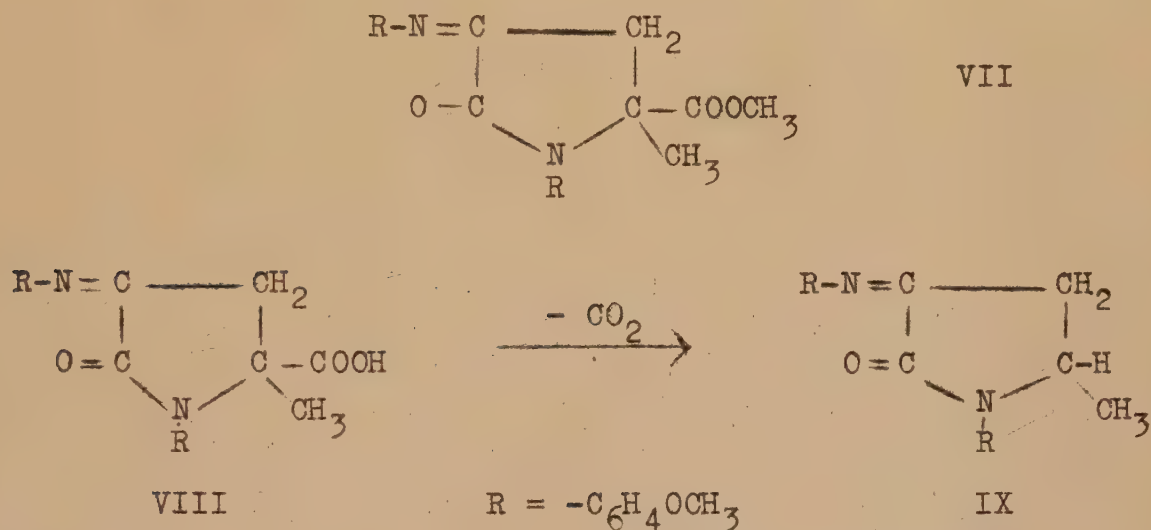
Andersartig verläuft die Zersetzung der aus der Verbindung Va erhaltenen Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa). Diese liefert beim Erhitzen keine Brenzweinsäure mehr, sondern nur noch Chinolincarbonsäure und zwar in 92 %iger Ausbeute. Ebenso verhält sich der Ester VIb dieser Säure, der beim Brenzen in 96 %iger Ausbeute in Chinolincarbonsäureester übergeht. In diesen Enol-laktonen ist offenbar die Chinolincarbonsäure-Bildung so begünstigt, daß die Brenzweinsäure-Bildung nicht mehr zum Zuge kommt.

Aus der Verbindung Va läßt sich noch ein Reaktionsprodukt einer weiteren Verbindungsklasse isolieren: Verestert man das Zwischenprodukt in ätherischer Lösung mit Diazomethan, so wird neben dem erwähnten Ester $C_{14}H_{15}O_5N$ (VIb) (65 %) eine Verbindung der Summenformel $C_{21}H_{22}O_5N_2$ in 30 %iger Ausbeute erhalten. Diese Verbindung unterscheidet sich also vom Ester VIb dadurch, daß bei der Methylierung des Zwischenproduktes $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) hier kein p-Anisidin, sondern nur 1 Mol Wasser verloren ging.

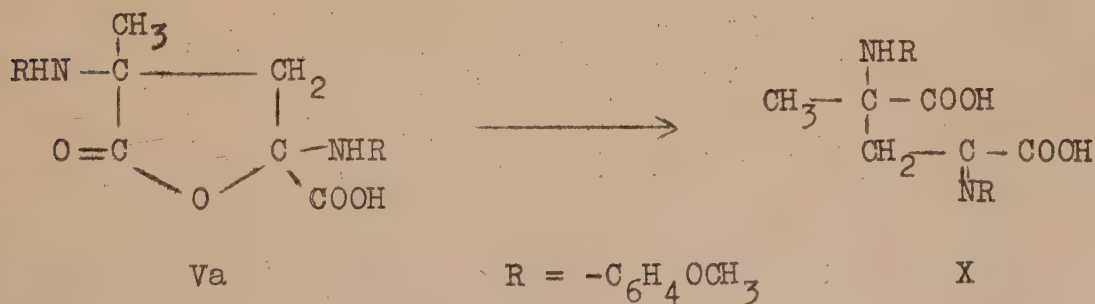
Die Substanz hat keinen basischen Charakter und enthält schon auf Grund der Summenformel eine Säureamidgruppe. Das zweite Stickstoffatom liegt als Anil vor, da die Verbindung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagiert. Diese Eigenschaften zeigen, daß hier ein Pyrrolidonderivat der Konstitution VII vorliegt, wie es auch bei der Kondensation von Brenztraubensäureester mit primären aromatischen Aminen als Hauptprodukt erhalten wird (siehe L.J. Simon (11) und H. P i r z e r (9)).

Zum gleichen Pyrrolidonderivat (12 %) kamen wir neben 70 % Chinolincarbonsäure auch, als wir 3 Mol Brenztraubensäure mit 1 Mol p-Anisidin in Äthanol bei -15° umsetzten.

Wurde die Reaktion in Wasser durchgeführt, so ließ sich die Ausbeute des Pyrrolidonderivates auf 57 % steigern. Hier bildet sich die dem Ester zugrunde liegende Säure VIII. Sie läßt sich in den Ester VII überführen und verliert beim Kochen in Äthanol Kohlendioxyd, wobei eine Neutralsubstanz $C_{19}H_{20}O_3N_2$ entsteht, der dann Formel IX zukommen muß:



Bei der Entstehung des Esters VII aus der Zwischenverbindung Va muß sich der Laktonring aufspalten, wie dies vielleicht beim Übergang in die Brenzweinsäure und wahrscheinlich auch bei der Bildung der Chinolincarbonensäure der Fall ist. Die nach Öffnen des Laktonringes vorliegende Zwischenstufe X kann nun den Laktamring zu VIII schließen:



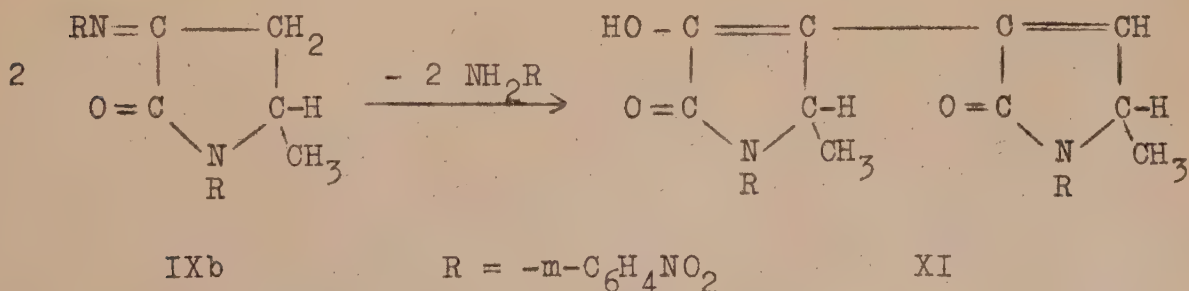
Aus den oben dargelegten Reaktionen lassen sich noch keine Aussagen über den Mechanismus der Brenzweinsäure-Bildung machen. Die Vorstellung, die wir darüber haben, sei erst

später dargelegt. Wohl aber läßt sich mit Sicherheit sagen, daß die Verbindung Va Zwischenprodukt ist.

Um Näheres über die Brenzweinsäure-Bildung zu erfahren, haben wir aromatische Amine herangezogen, bei denen ein Übergang zur Chinolincarbonsäure erschwert oder völlig unterbunden ist.

Reaktion von m-Nitranilin mit Brenztraubensäure

Zunächst wurde m-Nitranilin mit Brenztraubensäure in Äthanol umgesetzt. Unter den angewandten Bedingungen wurde in 65 %iger Ausbeute als einziges Reaktionsprodukt eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{17}H_{14}O_5N_4$ isoliert. Das Kohlendioxyd, das bei der Entstehung der Verbindung auf Grund der Zusammensetzung abgespalten werden mußte, wurde in der entsprechenden Menge gefunden. Die Verbindung $C_{17}H_{14}O_5N_4$ ließ sich allerdings nur durch 10 Minuten langes Kochen mit einer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung nach R. L. S h r i n e r (12) in ein Hydrazon der Zusammensetzung $C_{17}H_{14}O_7N_6$ überführen. Es darf somit als sicher angenommen werden, daß in der Verbindung $C_{17}H_{14}O_5N_4$ ein Pyrrolidon-Derivat IXb vorliegt. Durch kurzes Erhitzen mit äthanolischer Schwefelsäure kann die Anilgruppe verseift werden. Allerdings wurde nicht das normale monomere Reaktionsprodukt erhalten, sondern eine gelbe Verbindung der Zusammensetzung $C_{22}H_{18}O_7N_4$, der die Konstitution XI zukommen dürfte. Diese Reaktion entspricht der sauren Verseifung des N-Tolyl-2-methyl-4-toluidino-5-oxo-pyrrolidons IXc ($R = -p-C_6H_4CH_3$) (13).



Bei der Umsetzung von m-Nitranilin mit Brenztraubensäure war also die Bildung der Chinolincarbonsäure unterbunden. Ob der Übergang in das Pyrrolidon-Derivat auf einer Erschwerung der Brenzweinsäure-Bildung oder einer Erleichterung der Laktam-Bildung beruht, vermögen wir nicht zu entscheiden.

Reaktion von Mesidin mit Brenztraubensäure

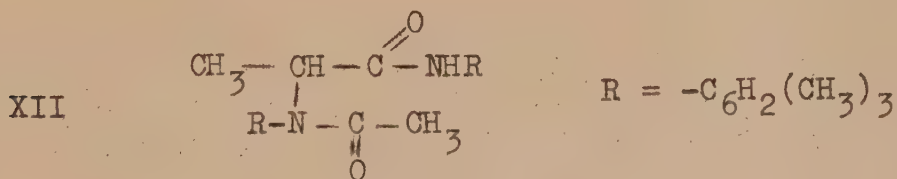
Bei der Umsetzung von Mesidin mit Brenztraubensäure in Äthanol (Molverhältnis 1:1) wurden in Abhängigkeit von den Bedingungen in wechselnder Menge vier Produkte isoliert:

Eine Neutralverbindung der Zusammensetzung $C_{23}H_{30}O_2N_2$ (Schmp. 320°), die sich als Brenzweinsäure-dimesidid erwies.

Eine Neutralverbindung der gleichen Summenformel $C_{23}H_{30}O_2N_2$, die aber bei 203° schmolz. Die Zusammensetzung und das Verhalten dieser Substanz legte die Vermutung nahe, daß hier eine Verbindung der Konstitution XII entstanden sei, also das α -Acetyl-mesidino-propionsäure-mesidid. In der Tat führte die saure Verseifung zur α -Acetyl-mesidino-propionsäure, die mit einer synthetisch hergestellten identifiziert wurde.

In geringerer Menge wurde auch die freie α -Acetyl-mesidino-propionsäure (Schmp. 156°) aufgefunden.

Als letzte Verbindung wurde eine Säure der Zusammensetzung $C_{14}H_{19}O_3N$ (Schmp. 175°) isoliert, die als Brenzweinsäure-halbmeseidid identifiziert werden konnte.



Führt man die Umsetzung der Brenztraubensäure in Petroläther und mit mehr Mesidin durch, so läßt sich ein labiles Zwischenprodukt der Zusammensetzung $C_{21}H_{28}O_2N_2$ isolieren. Es bildet sich beim Molverhältnis 1:4 in 98 %iger, beim Molverhältnis 1:2 in 80 %iger Ausbeute.

Wenn man im Molverhältnis 1:1 in Petroläther umsetzt, so

erhält man ein braunes Öl, das sich sehr schnell unter Kohlendi-oxyd-Entwicklung zu den oben genannten Produkten zersetzt, das aber durch weiteren Zusatz von Mesidin zur Verbindung $C_{21}H_{28}O_2N_2$ stabilisiert werden kann. Diese nach folgender Bruttogleichung entstandene Verbindung läßt sich im Gegensatz zu allen früher erhaltenen Zwischenprodukten durch Säuren oder Laugen wieder quantitativ zu Brenztraubensäure und Mesidin im Molverhältnis 1:2 aufspalten.



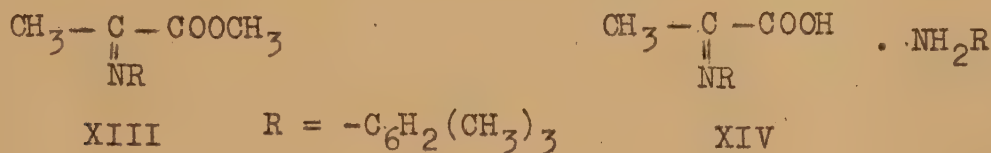
Bei der Titration mit Natronlauge wurde ein Äquivalentgewicht von etwa 350 gefunden.

Erhitzt man dieses Zwischenprodukt über seinen Schmelzpunkt (87°), so werden etwa 40 % Brenzweinsäure-dimesidid gebildet. Die anderen oben erwähnten Kondensationsprodukte wurden hier nicht gefunden. Kocht man die Verbindung dagegen in Äthanol, so sinkt die Brenzweinsäure-dimesidid-Ausbeute auf 13 %, wogegen etwa 7 % α -Acetyl-mesidino-propionsäure-mesidid isoliert werden können.

Mit Diazomethan ließ sich die Verbindung $C_{21}H_{28}O_2N_2$ in einen öligen Ester überführen (Sdp. 1 mm $125 - 127^\circ$), der die Zusammensetzung $C_{13}H_{17}O_2N$ hat. Das daraus hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon war mit dem des Brenztraubensäure-methylesters identisch.

Wir haben früher für das labile Reaktionsprodukt von Mesidin mit Brenztraubensäure die Konstitution eines Mesidinsalzes des Brenztraubensäure-mesidils XIV neben einer dimolekularen Verbindung, in der 2 Brenztraubensäuren über Stickstoff miteinander verknüpft waren, in Betracht gezogen. Auf Grund des tiefen Siedepunktes des jetzt dargestellten Esters XIII glauben wir aber, daß hier ein Monomeres vorliegt, also eine Schiff'sche Base der Brenztraubensäure (XIV).

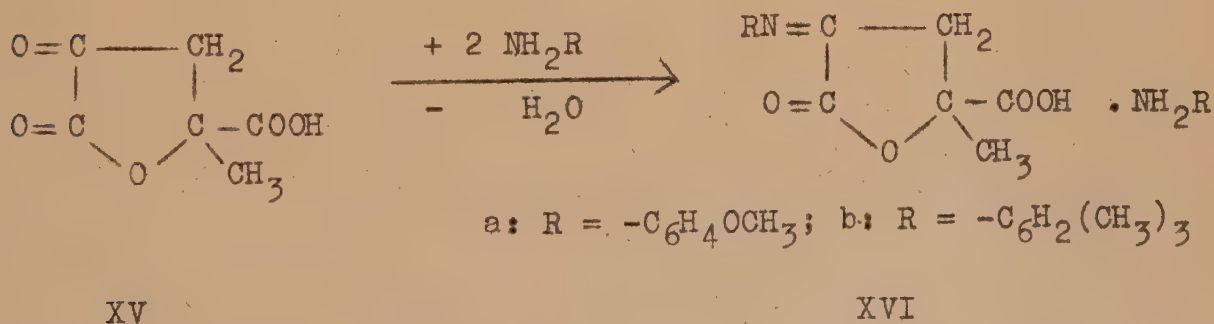
Das Mesidin stellt damit einen Sonderfall dar, da Schiff'sche Basen der Brenztraubensäure bisher nicht isoliert werden konnten. Nur bei der Umsetzung von Anthranilsäure mit Brenztraubensäure gelang es O. B a l c k e (7) ein als Laktone stabilisiertes Anilhydrat der Brenztraubensäure zu fassen.



α -Keto- γ -valerolaktion- γ -carbonsäure

Um unsere Vorstellung über die Brenzweinsäure-Bildung abzurunden, setzten wir α -Keto- γ -valerolaktone- γ -carbonsäure XV mit p-Anisidin bzw. mit Mesidin um. Die Säure XV, die nach L. W o l f f (14) aus Destillationsrückständen von alter Brenztraubensäure isoliert werden kann (vergl. auch M. M o n t g o m e r y und J. L. W e b b (15)), geht beim Erhitzen mit Wasser auf 120° oder besser mit konzentrierter Salzsäure auf dieselbe Temperatur in Brenzweinsäure über (14).

Beim Umsatz von 1 Mol Säure XV mit 2 Mol p - A n i s i d i n erhielten wir in 92 %iger Ausbeute ein Salz der Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$ XVIa, aus dem sich mit Säuren oder Laugen die freie Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ darstellen läßt.



Beim Kochen des Salzes XVIa in Äthanol bildeten sich unter Kohlendioxyd-Abspaltung etwa 13 % Brenzweinsäure-di-p-anisidid und 41 % 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4.

Wurde die Säure XV mit M e s i d i n umgesetzt, so bil-

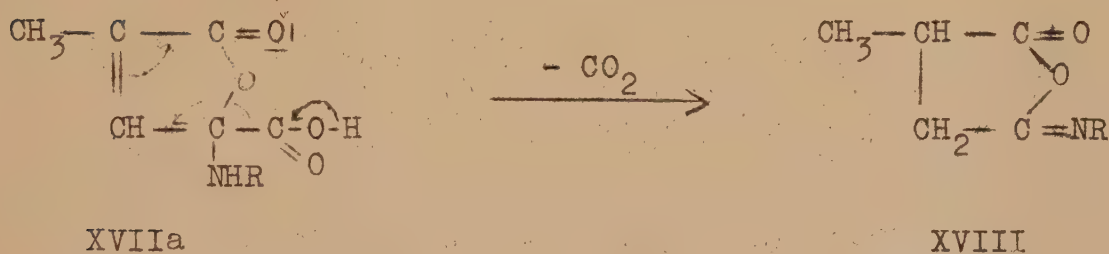
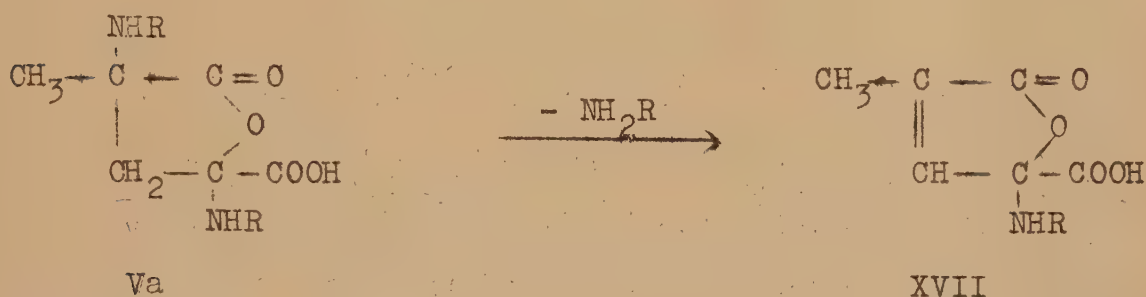
dete sich das Salz $C_{24}H_{30}O_4N_2$ XVib, das beim trockenen Erhitzen in 22 %iger Ausbeute und beim Kochen in Äthanol in 30 %iger Ausbeute in Brenzweinsäure-dimesidid überging. Die Brenzweinsäure-Ausbeute konnte also durch Verhinderung der Chinolincarbonensäure-Bildung auch hier beträchtlich gesteigert werden. Bemerkenswert ist, daß durch Zusatz von primären Aminen der Übergang der α -Keto- γ -valerolakton- γ -carbonsäure in Brenzweinsäure-Derivate schon bei tieferen Temperaturen abläuft.

Zum Mechanismus der Brenzweinsäure- und Acetursäure-Entstehung

Die Auffindung von Acetursäure-Derivaten bei der Reaktion von Mesidin mit Brenztraubensäure war für uns insofern von Interesse, als hier eine Reaktion abgelaufen war, die in einer offensichtlichen Parallele zur Brenzweinsäure-Bildung steht: In beiden Fällen ist aus 2 Mol Brenztraubensäure 1 Mol Kohlendioxyd abgespalten worden und außerdem hat eine Disproportionierung stattgefunden. Im Falle der Brenzweinsäure-Bildung muß formal die auf Seite 3 wiedergegebene Disproportionierung stattfinden; bei der Acetursäure-Bildung wird eine Brenztraubensäure zur Aminosäure reduziert und die zweite dehydrierend zur Essigsäure decarboxyliert.

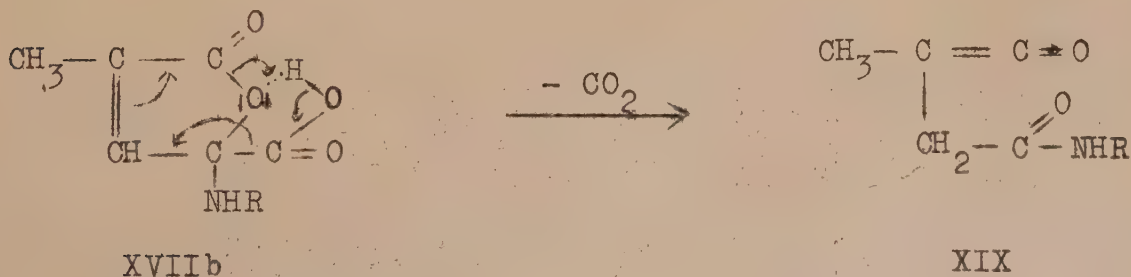
Unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnisse und weiterer Befunde (5,7,9) stellen wir uns die Brenzweinsäure-Bildung wie folgt vor: Zunächst werden 2 Brenztraubensäuren oder deren Schiff'sche Basen Aldolkondensation eingehen, eine Reaktion, auf deren Verlauf erst im folgenden eingegangen werden soll. Im Falle der p-Anisidins läßt sich dieses erste Zwischenprodukt, stabilisiert als Anilhydratlakton (Va), isolieren. Dieses Derivat eines α -Keto- γ -oxycarbonsäure-laktone verliert außerordentlich leicht die Base der Anilhydrat-Gruppierung, wobei das Enol-Lakton VIa entsteht; dieses ist, wie erwähnt, nur noch zur Chinolincarbonensäure-Bildung befähigt. Beim Übergang in Brenzweinsäure muß die andere Base, nämlich die in α -Stellung zum Lakton be-

findliche, abgespalten werden, wobei das nicht isolierte Zwischenprodukt XVII entstehen würde. Dieses hat nun in β, γ -Stellung zur Carboxylgruppe eine Doppelbindung, sodaß das bei der Abspaltung von Kohlendioxyd freiwerdende Elektronenpaar nach Formel XVII mesomer aufgenommen werden kann. Nach Zurückklappen zur stabilen Form XVIII liegt eine Verbindung vor, die den Iminophthaliden entspricht.



Die Iminophthalide gehen unter milden Bedingungen in Halbamide, Imide und Diamide der Phthalsäure über (16, 17, 18), sodaß die vorstehend gefundenen Brenzweinsäure-Derivate aus Verbindung XVIII entstanden sein können.

Vorstellbar ist auch, daß nach Formel XVIIb die Abspaltung von Kohlendioxyd zum Keten XIX erfolgt, wobei eine Chelatisierung die Aufnahme der Elektronen erleichtern würde.



Die Zwischenstufe XIX könnte durch Anlagerung von Base in ein Diamid-Derivat der Brenzweinsäure und durch Aufnahme von Wasser in ein ebenfalls isoliertes Halbamid übergehen.

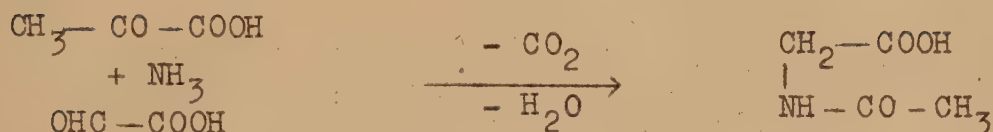
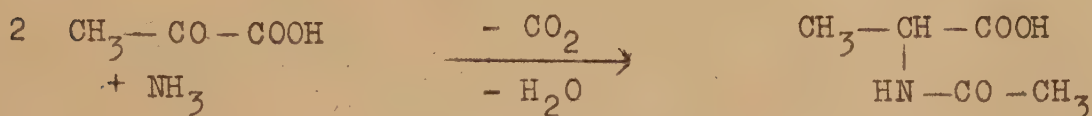
Für die Bildung der von H. H a m m e l (5) und O. B a l c k e (7) gefundenen Halbamidin-Derivate muß allerdings eine zusätzliche Annahme gemacht werden, die erst nach Vorliegen weiterer Ergebnisse diskutiert werden soll. Grundsätzlich ist die Entstehung der Brenzweinsäure-halbamidine ebenfalls nach dem oben wiedergegebenen Mechanismus möglich.

Die treibende Kraft bei dieser Decarboxylierung dürfte in der leichten Aufrichtbarkeit der Carbonyl-Gruppe des Laktons bzw. in der leichten nukleophilen Aufspaltbarkeit des Laktons liegen. Außerdem werden die beiden negativen Substituenten in α -Stellung zur Carboxyl-Gruppe das diese bindende Elektronenpaar induktiv beanspruchen, sodaß Decarboxylierung eintritt, sobald dieses aufgenommen werden kann.

Eine gewisse Schwierigkeit liegt darin, daß die Verbindung Va die Base in γ -Stellung zur abzuspal tenden Carboxyl-Gruppe und in α -Stellung zur Lakton-Gruppe so leicht abspalten soll, ohne daß dabei ein konjugiertes System ausgebildet wird. Diese Schwierigkeit wäre durch die Annahme zu umgehen, daß sich die Base nach vorübergehender Öffnung des Laktonringes abspaltet. Das Lakton wird sich nach Ausbildung der Doppelbindung leicht wieder schließen, wie R.E. L u t z und Mitarbeiter (19) für derartige Systeme gefunden haben.

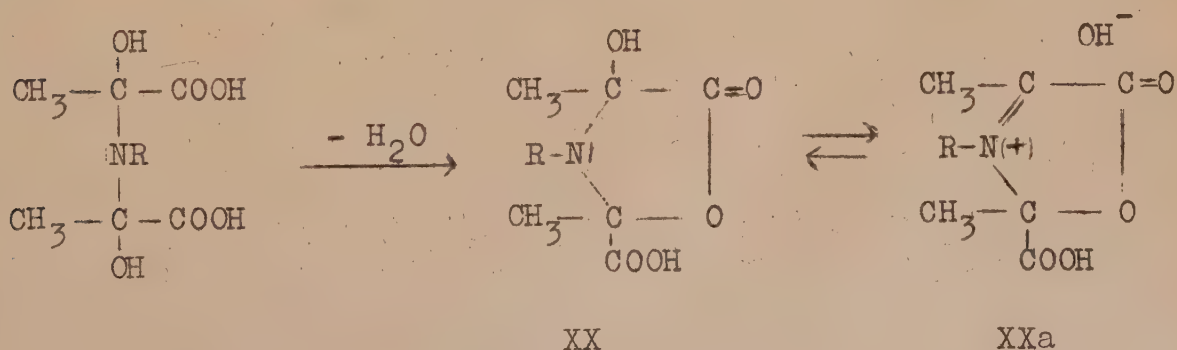
Bei der Entstehung der Acetursäure-Derivate sind folgende Punkte zu beachten: Bemerkenswert ist zunächst, daß in diesem Decarboxylierungsprodukt der Brenztraubensäure die beiden Reste über Stickstoff miteinander verknüpft sind. Dieser Reaktionstyp ist mit primären aromatischen Aminen bisher nicht aufgefunden worden. Wohl aber hat A.W.K. de J o n g (20) in einer analogen Reaktion aus Ammoniak und Brenztraubensäure das Acetylalanin und Z. E r l e n m e y e r jr.

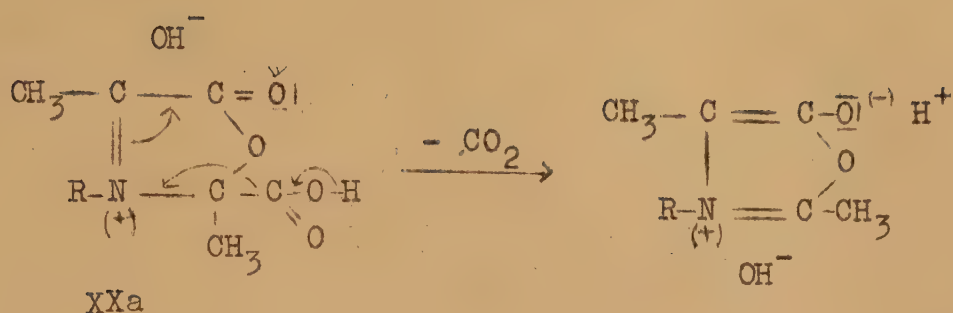
(21) aus Brenztraubensäure, Ammoniak und Glyoxylsäure die Acetursäure erhalten:



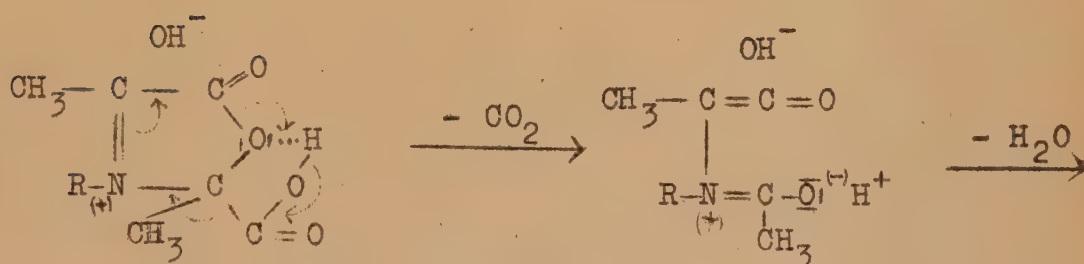
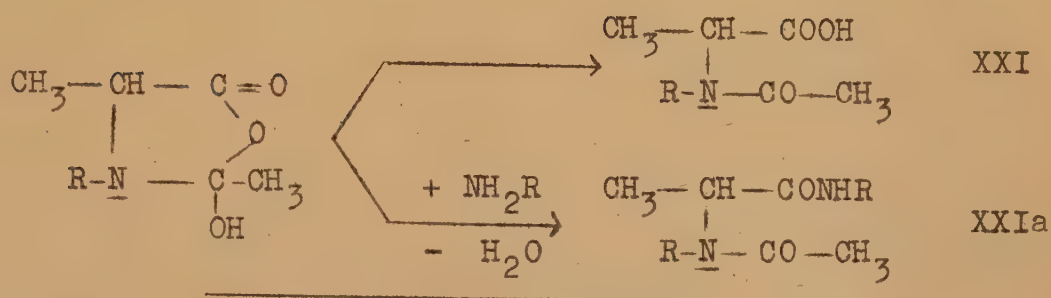
Weiterhin muß hier, ebenso wie bei der Brenzweinsäure-Bildung, die bei tiefen Temperaturen erfolgende Decarboxylierung, die unter Disproportionierung abläuft, und die unter äußerst milden Bedingungen verlaufende Säureamid-Bildung erklärt werden.

Wir stellen uns vor, daß zuerst 1 Mol Brenztraubensäure-azomethin mit 1 Mol Brenztraubensäure zu einem Aldehydammoniak-Derivat reagiert, das nun wieder einen Laktonring schließen kann. Dieses Lakton XX hat in seiner Immoniumform XXa in β, γ -Stellung zur Carboxyl-Gruppe eine Doppelbindung. Wie das Schema zeigt, kann das die Carboxyl-Gruppe bindende Elektronenpaar ebenso wie bei der Brenzweinsäure-Entstehung auf zwei Wegen aufgenommen werden, wobei letztes Endes ein Acetursäure-XXI bzw. ein Acetursäure-amid-Derivat XXIa gebildet wird.





1.)

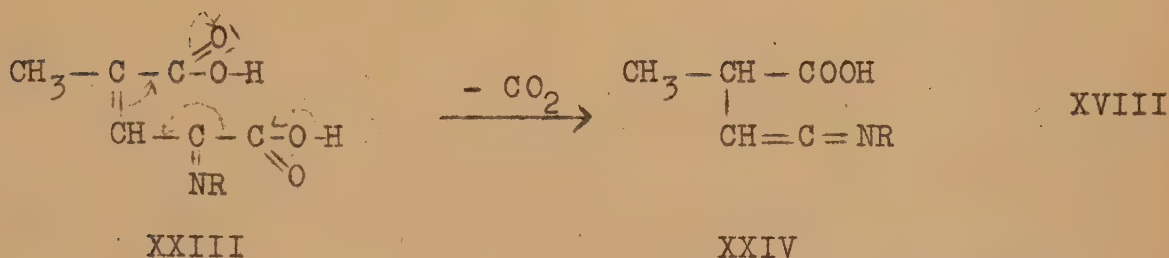
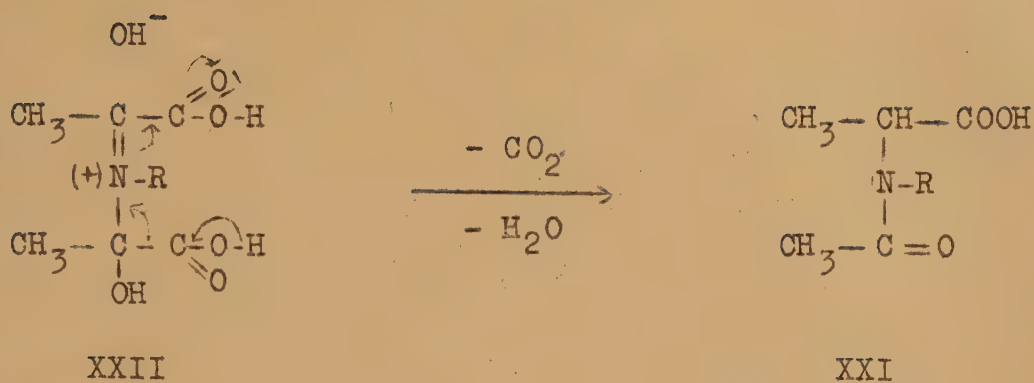


2.)



Es ist vielleicht kein Zufall, daß die Acetursäure-Derivate gerade bei den stärkeren Basen Ammoniak und Trimethylanilin angetroffen werden.

In der vorausgehenden Diplomarbeit haben wir eine Variante der obigen Mechanismen angegeben, die kurz skizziert sei:



Dieser Mechanismus hat den Vorteil, daß er eine einfache Erklärung für die Halbamidin-Bildung gibt, da nach H. S t a u d i n g e r (22) Ketenimine auch ohne Protonenkatalyse Basen leicht zu Amidinen anlagern. Dagegen erfolgt die Addition von Wasser an Ketenimine nur unter der katalytischen Einwirkung einer hohen Konzentration von Wasserstoffionen (vergl. hierzu C.L. S t e v e n s und J.C. F r e n c h (23)), sodaß die Erklärung der Brenzweinsäurehalbamid-Bildung zunächst schwierig erscheint. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß sich aus dem Ketenimin-Derivat XXIV leicht das Imino-brenzweinsäure-anhydrid-Derivat XVIII bildet. Dieses könnte nun, wie oben erwähnt, durch Anlagerung von Wasser in Halbamide und durch Anlagerung von Basen in Diamide der Brenzweinsäure übergehen.

Allerdings besteht bei diesem, in der Diplomarbeit diskutierten Mechanismus die Schwierigkeit, daß das nach Decarboxylierung freiwerdende Elektronenpaar von einer Carboxyl-Gruppe mesomer aufgenommen werden soll, obwohl der Zug nur gering sein kann.

Um das Prinzip dieser disproportionierenden Decarboxylierung zu prüfen, haben wir Kondensationsprodukte der Brenztraubensäure untersucht, die ein System enthalten, das den nicht isolierten Zwischenstufen XVII, XXa, XXII und XXIII in etwa vergleichbar ist. Und zwar haben wir nach einer ähnlichen Methodik gearbeitet, wie F.G. B a d d a r (24), der den Verlauf der Decarboxylierung von α -Aminosäuren mittels Dicarbonylverbindungen (vergl. hierzu A. S c h ö n b e r g und Mitarbeiter (25) *) durch Umsetzung der Aminosäuren mit Nitrobenzaldehyden zu stützen versuchte **). Er fand eine starke Abhängigkeit der Kohlendioxyd-Abspaltung von der Stellung der Nitro-Gruppe, hat aber kein Reaktionsprodukt isoliert.

Wir haben die Decarboxylierung von Benzal-brenztraubensäure-Derivaten untersucht, die in p-Stellung eine Gruppe enthalten, die das bei der Decarboxylierung freiwerdende Elektronenpaar aufnehmen können. Gleichzeitig haben wir diese Versuche benutzt, um einiges über den Ablauf von Kondensationsreaktionen der Brenztraubensäure mit Aldehyden bei Gegenwart von primären Aminen zu erfahren und so unsere Vorstellung über die Kondensation von Brenztraubensäure zu vervollständigen.

Über Kondensationen von Brenztraubensäure mit Aldehyden

Zunächst wurde Benzal-brenztraubensäure XXV nach E. E r l e n m e y e r jr. (21) durch Kondensation von Benzaldehyd mit Brenztraubensäure unter Zusatz von Natronlauge dargestellt. Die Kondensation läßt sich auch mit Protonen katalysieren. Die Benzal-brenztraubensäure schmilzt bei

*) R.M. H e r b s t und Mitarbeiter (29)

**) Vergl. auch E. W e r l e (26), A.Je. B r a u n s t e i n und M.M. S c h e m j a k i n (27) und E.E. S n e l l und Mitarbeiter (28) (Wirkungsmechanismus des Pyridoxals)

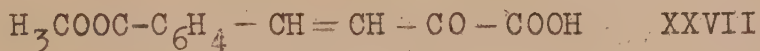
63 - 64°; eine Gasabspaltung ist erst über 200° zu beobachten.



Die Reaktion von p-Nitrobenzaldehyd mit Brenztraubensäure zu p-Nitrobenzal-brenztraubensäure XXVI benötigt ebenfalls Protonenkatalyse. Die Säure XXVI wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von R. C i u s a (30) in guter Ausbeute erhalten. Bei dem Versuch, die Kondensation in alkalischem Medium vorzunehmen, wurden nur braune Harze erhalten. Das entspricht den Arbeiten von A. v. B a e y e r und Y. D r e w s e n (31), die bei dem Versuch o-Nitrobenzaldehyd mit Brenztraubensäure unter Zusatz von Hydroxyl-Ionen zu kondensieren, nur harzige Produkte neben Indigo und wenig Oxalsäure erhielten. Die p-Nitrobenzal-brenztraubensäure zersetzt sich heftig beim Schmelzen (Schmp. 132 - 135°).



Weiterhin setzten wir p-Carbmethoxybenzaldehyd mit Brenztraubensäure zu p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure XXVII um. Auch diese Kondensation wurde unter Zusatz von Protonen durchgeführt. Die Säure XXVII schmilzt ebenfalls unter Zersetzung (Schmp. 152 - 153°).

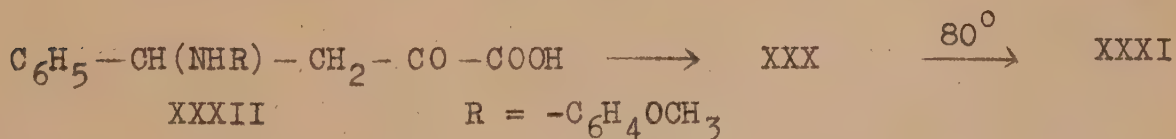


Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Benzal-brenztraubensäuren in guter Ausbeute durch Protonen-katalysierte Kondensation der entsprechenden Aldehyde mit Brenztraubensäure erhalten werden können, daß sie sich aber nicht durch alleiniges Stehenlassen der Komponenten miteinander bilden. Die Wasserstoffionen-Konzentration der Brenztraubensäure allein genügt also nicht für die Kondensation.

Schiff'sche Basen der Benzal-brenztraubensäure XXVIII (vergl. hierzu auch S. B o d f o r s s (33) und W. B o r s c h e (34)).

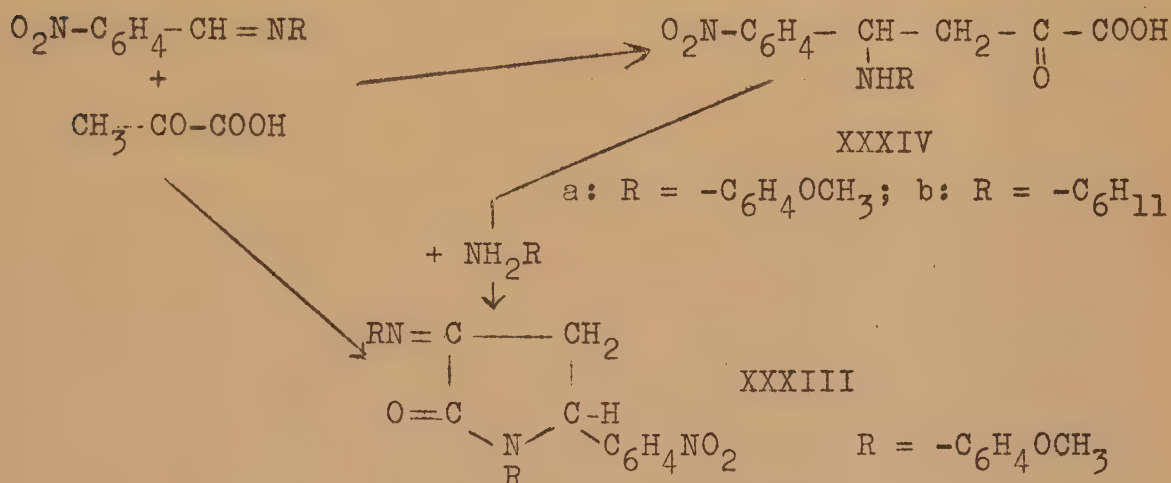
Die Bildung des Benzal-brenztraubensäure-p-anisidils XXVIII stellen wir uns so vor, daß die Brenztraubensäure zunächst das Benzal-p-anisidin zu Benzaldehyd und p-Anisidin spaltet, sich nun mit letzterem zur α -Iminosäure verbindet und dann mit dem Benzaldehyd Aldolkondensation zu XXVIII eingeht (32). Dafür spricht, daß sich XXVIII auch bei Kondensation eines isolierten Anils der Brenztraubensäure, nämlich des Mesidils, mit Benzaldehyd in 65 %iger Ausbeute bildet. Es entsteht so das Benzal-brenztraubensäure-mesidil XXVIIIa ($R = -C_6H_2(CH_3)_3$). Wenn der oben aufgezeigte Weg für die Bildung der Benzal-brenztraubensäure-anile richtig ist, müßte bei Kondensation von Benzaldehyd-azomethinen mit Brenztraubensäureestern die Base ihre Stellung behalten. A. S k i t a und C. W u l f f (32) konnten auch wirklich zeigen, daß bei dieser Reaktion α -Oxo- γ -amino- γ -phenyl-buttersäureester entstehen.

Nachdem bei der Reaktion von Benzal-p-anisidin mit Brenztraubensäure neben dem Benzal-brenztraubensäure-anisidil XXVIII auch 26 % Chinolincarbonsäure-Derivate XXX und XXXI entstehen, muß auch eine direkte Addition von Brenztraubensäure an die Schiff'sche Base stattfinden. Dabei mußte sich intermediär eine α -Oxo- γ -N-p-methoxy-phenylamino- γ -phenyl-buttersäure XXXII bilden, die sofort den Ring zur isolierten Tetrahydro-chinolincarbonsäure XXX schließt. Letztere geht schon durch Erhitzen in Äthanol oder Eisessig quantitativ in die Chinolincarbonsäure XXXI über.



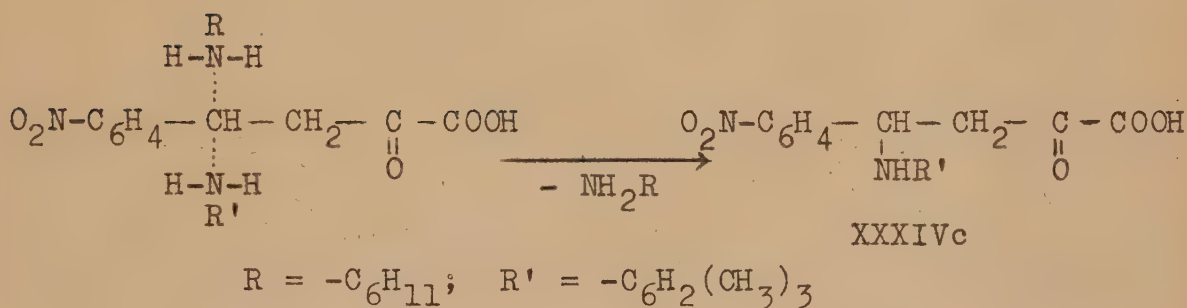
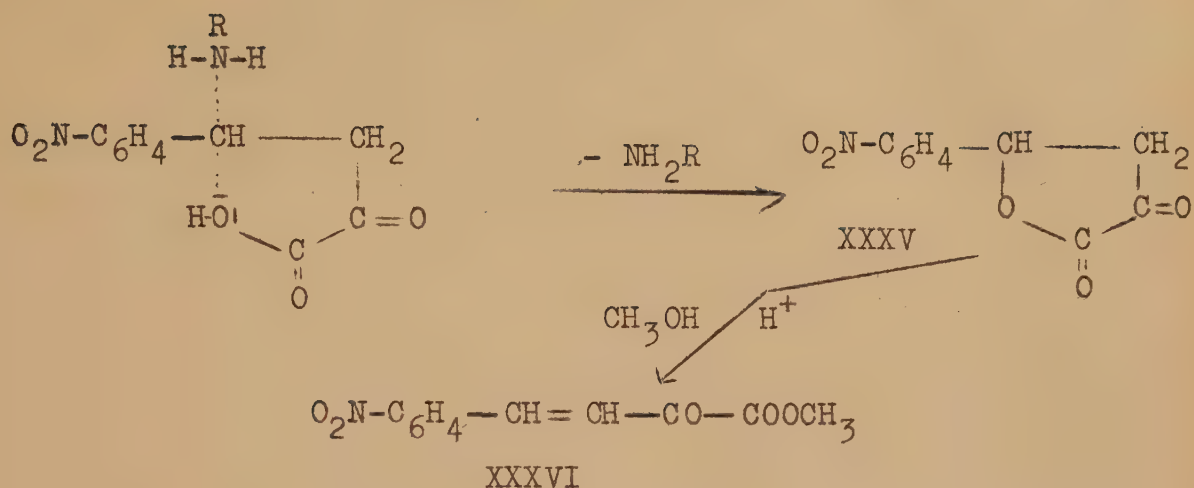
Ein der Verbindung XXX ähnliches Tetrahydro-chinolin-Derivat haben M.G. E d w a r d s , R.E. G a r r o d und H.O. J o n e s (35) als Zwischenprodukt der Chinolin-Bildung nachgewiesen.

Bei der Reaktion von p-Nitrobenzal-p-anisidin mit Brenztraubensäure erhielten wir neben 21 % des Pyrrolidon-Derivates XXXIII nur eine α -Oxo- γ -N-p-methoxy-phenylamino- γ -p-nitro-phenyl-buttersäure XXXIVa in 60 %iger Ausbeute. Das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe des p-Nitrobenzal-p-anisidins ist hier so stark positiviert, daß die Addition der Brenztraubensäure zu XXXIV der Anilspaltung den Rang abläuft. Das bestätigte sich auch bei der Reaktion von p-Nitrobenzal-cyclohexylamin mit Brenztraubensäure, bei der die α -Oxo- γ -N-cyclohexylamino- γ -p-nitro-phenyl-buttersäure XXXIVb in 83 %iger Ausbeute entsteht.

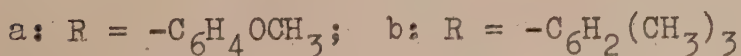


Das Pyrrolidon-Derivat XXXIII entsteht auch durch Erhitzen einer äthanolischen Lösung der Säure XXXIVa mit p-Anisidin in guter Ausbeute.

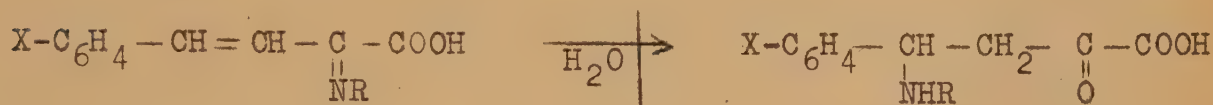
Bemerkenswert ist, daß die Säure XXXIVb ($\text{R} = -\text{C}_6\text{H}_{11}$) durch Behandeln mit methanolischer Schwefelsäure unter Verlust der Base in das Lakton XXXV übergeht. Dieses verwandelt sich schon nach kurzem Stehen in methanolischer Bromwasserstoffsäure in den Methylester der p-Nitrobenzal-brenztraubensäure XXXVI. Auch kann das Cyclohexylamin, das sich in γ -Stellung der Säure XXXIVb befindet, durch Kochen mit Mesidin-chlorhydrat ausgetauscht werden, sodaß in 99 %iger Ausbeute die Säure XXXIVc ($\text{R} = -\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$) entsteht.



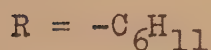
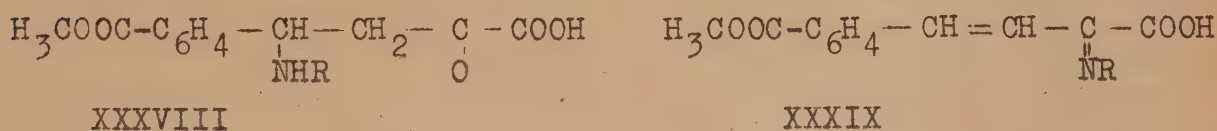
Wir glauben sowohl die Laktonbildung als auch den Basenaustausch durch eine nukleophile Reaktion erklären zu müssen, da p-Nitrobenzal-brenztraubensäure selbst weder beim Kochen mit Säure ein Lakton gibt, noch Base in γ -Stellung addiert. Wenn man p-Nitrobenzal-brenztraubensäure oder auch, wie oben erwähnt, Benzal-brenztraubensäure mit Basen behandelt, so bilden sich ausschließlich die Schiff'schen Basen dieser α -Ketosäuren. So wurde durch Reaktion von p-Nitrobenzal-brenztraubensäure mit p-Anisidin-sulfat die Schiff'sche Base XXXVIIa in 74 %iger Ausbeute und durch Reaktion mit Mesidin-chlorhydrat das Mesidil XXXVIIb in 72 %iger Ausbeute erhalten. Durch diesen Befund wird bestätigt, daß eine Addition der Base an die Doppelbindung nicht in einer Sekundärreaktion erfolgt.



Auch eine Umlagerung der zunächst entstandenen Schiff'schen Basen (z.B. XXXVIIa) in γ -Aminocarbonsäuren in einer Gleichgewichtsreaktion, wie sie S. B o d f o r s s (33) mitgeteilt hat, können wir ausschließen, da die α -Iminosäuren (XXXVIIa) nach unseren Beobachtungen auch beim Erhitzen in Äthanol nicht verändert werden.



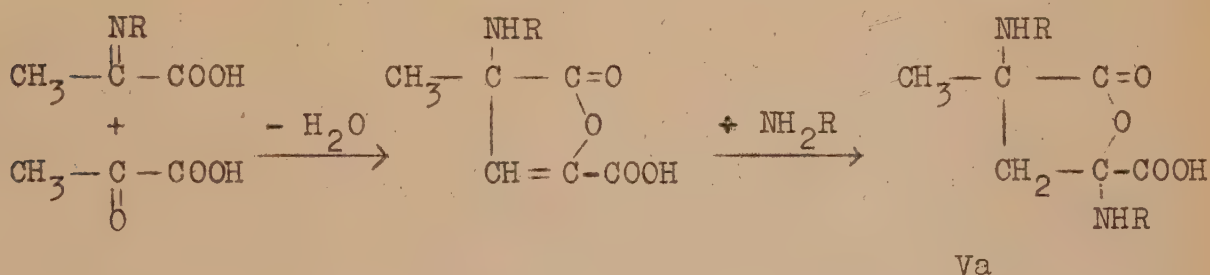
Das zuletzt untersuchte p-Carbmethoxybenzal-cyclohexylamin verhielt sich ähnlich wie die Schiff'schen Basen des p-Nitrobenzaldehydes. Auch hier wurde die Brenztraubensäure an die Schiff'sche Base addiert, sodaß eine den Verbindungen XXXIV entsprechende Säure XXXVIII entstand; die Ausbeute lag allerdings nur bei 20 % d.Th.. Ein p-Carbmethoxy-benzal-brenztraubensäure-azomethin XXXIX wurde auch hier nicht gefunden. Die Bildung von 5 % Brenzweinsäure-dicyclohexylamid zeigt jedoch, daß durch die vorhandenen Protonen ein geringer Teil des p-Carbmethoxybenzal-cyclohexylamins gespalten worden ist. Die Base hat dann mit Brenztraubensäure zu Brenzweinsäure reagiert. Die Schiff'sche Base XXXIX konnte auch in dieser Reihe nur durch Umsetzung von p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure mit p-Anisidin erhalten werden (Ausbeute: 56 % d.Th.).



Zusammenfassend läßt sich zu den durchgeführten Reaktionen sagen, daß Brenztraubensäure mit Aldehyden nur unter kräftiger Protonen- oder Hydroxylionen-Katalyse reagiert. Auch die Kondensation von Brenztraubensäure selbst zu α -Keto-

γ -valerolakton- γ -carbonsäure erfordert Protonenkatalyse (15). Dagegen verläuft die Kondensation sehr leicht, wenn eine der beiden Komponenten als Schiff'sche Base vorliegt: Wir konnten Benzal-brenztraubensäure-anil sowohl durch Kondensation der Schiff'schen Base des Benzaldehydes mit Brenztraubensäure als auch durch Kondensation von Benzaldehyd mit der Schiff'schen Base der Brenztraubensäure in guter Ausbeute darstellen.

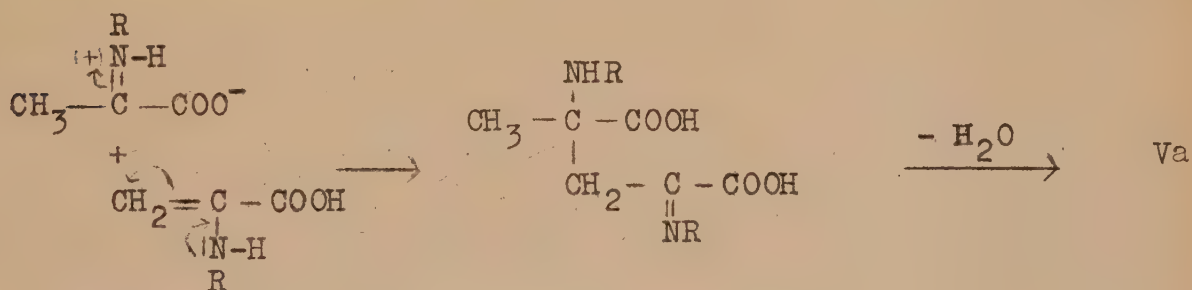
Wir nehmen daher an, daß bei der Entstehung des Zwischenproduktes (entsprechend der Verbindung Va), welches unter disproportionierender Decarboxylierung in Brenzweinsäure-Derivate übergeht, 1 Mol Brenztraubensäure mit 1 Mol Brenztraubensäure-azomethin reagiert. Nach Schließung des Laktoneinges kann sich an die enolische Doppelbindung ein Mol Base addieren, wie M.S. K h a r a s c h (36) und O. B a l c k e (7) gezeigt haben, sodaß Va entsteht:



Derartige Kondensationen laufen schon unter milden Bedingungen ab. So hat K. M a r t i n (37) bei der Reaktion des praktisch vollständig als Enamin vorliegenden Anilino-crotonesters (38) mit Benzaldehyd Benzal-anilino-acetessigester erhalten. Außerdem haben R. S c h i f f und C. B e r t i n i (39) beschrieben, daß Benzalanilin mit Acetessigester bei Zimmertemperatur zu demselben Produkt reagiert (siehe auch D. P h i l p o t t und W.J. J o n e s (40)). Die Reaktion von Acetessigester mit Benzaldehyd allein bedarf dagegen auch hier einer kräftigen Katalyse. Auch für die durch primäre Amine katalysierte Knoevenagel-Kondensation hat T.I. C r o w e l l (41) kinetisch sehr wahrscheinlich

gemacht, daß sie über die Anile verläuft. Zu dem gleichen Ergebnis kommt W.M. R o d i o n o w (42) für die Reaktion von Aldehyden mit Malonsäure in alkoholischem Ammoniak (vergl. auch Th. B o e h m (43)).

Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß 2 Mol Brenztraubensäure-azomethin miteinander reagiert haben. Bei der Entstehung von Brenzweinsäure-dimesidid aus dem isolierten Mesidinsalz des Brenztraubensäure-mesidils XIV halten wir den Ablauf dieser Reaktion sogar für äußerst wahrscheinlich, wenn wir nicht eine unter diesen Bedingungen höchst unwahrscheinliche Anilspaltung annehmen wollen. Die Aldolkondensation von Schiff'schen Basen miteinander verläuft nach den wenigen eindeutigen Literaturangaben allerdings nur unter energischen Bedingungen (44). Wir nehmen aber an, daß die stark enolisierte Brenztraubensäure auch in ihrer Schiff'schen Base zum Teil als Enamin vorliegt, das nach dem Schema leicht kondensieren müßte:



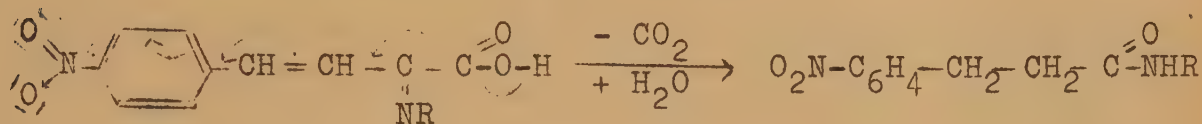
Decarboxylierung der Benzal-brenztraubensäure-Derivate

Alle dargestellten Benzal-brenztraubensäure-Derivate (XXVIII, XXVIIIa, XXXVIIa, XXXVIIb und XXXIX) zersetzen sich beim Schmelzen unter Kohlendioxyd-Abspaltung; ebenso decarboxylieren die α -Oxo- γ -amino- γ -phenylbuttersäure-Abkömmlinge (XXXIVa, XXXIVb und XXXVIII) beim Schmelzen.

Die Ergebnisse der verschiedenen Decarboxylierungs-Reaktionen sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben:

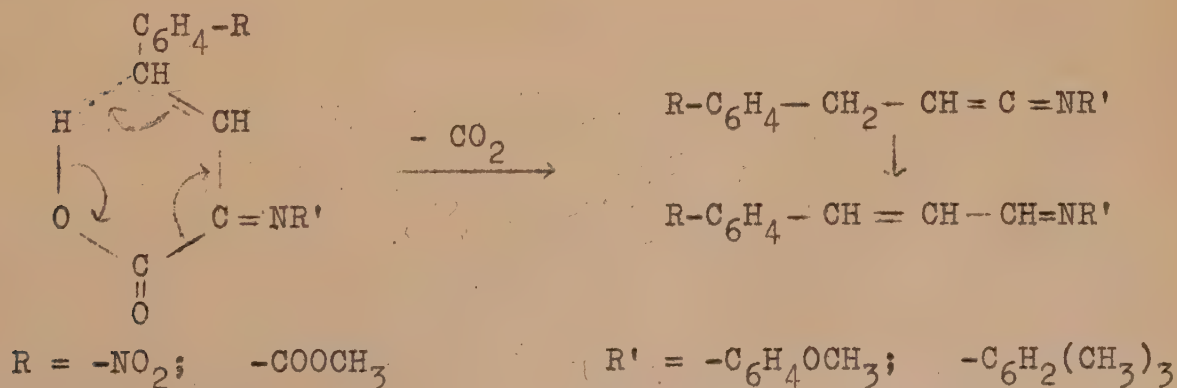
Verbindung	Schmp.	Decarb. Temp.	Lsgm.	% CO ₂	Brenzprod.
Benzal-BTS-anisidil XXVIII	115°	115°	---	86	Zimtaldehyd-anisidil
Benzal-BTS-mesidil XXVIIIa	120°	120°	---	80	Zimtaldehyd-mesidil 76 %
p-Nitrobenzal-BTS-mesidil XXXVIIb	161°	161°	---	87	p-Nitrozimtaldehyd-mesidil, ca. 5 %
p-Nitrobenzal-BTS-mesidil XXXVIIb	161°	115°	Pyridin + Wasser + Eisessig	30	-----
p-Nitrobenzal-BTS-anisidil XXXVIIa	160°	80°	Pyridin	14	-----
p-Carbmethoxybenzal-BTS-anisidil XXXIX	122°	122°	---	86	p-Carbmethoxy-zimtaldehyd-anisidil 86 %
		140°	Cyclohexanol	89	
p-Carbmethoxybenzal-BTS-anisidil XXXIX	122°	115°	Pyridin + Protonen	47	-----
		80°	Pyridin	23	
α -Oxo- γ -anisidino- γ -p-nitrophenylbutter-säure XXXIVa	153°	78°	Äthanol	10	-----
		80°	Pyridin	65	
α -Oxo- γ -cyclohexylamino- γ -p-nitro-phenylbutter-säure XXXIVb	177°	80°	Pyridin	85	-----
		115°		91	
α -Oxo- γ -cyclohexylamino- γ -p-carbmethoxyphenylbutter-säure XXXVIII	139°	80°	Pyridin	68	-----

Aus der Tabelle ist die für uns wesentliche Feststellung zu entnehmen, daß in keinem Fall Säuren oder Säureamide entstanden sind, daß also die disproportionierende Decarboxylierung in dieser Reihe nicht abläuft:



Beim trockenen Erhitzen wurden aus den Schiff'schen Basen der verschiedenen Benzal-brenztraubensäuren nur die entsprechenden Zimtaldehyd-azomethine isoliert. Die Ausbeuten sind bis auf die des p-Nitrozimtaldehyd-mesidils gut, da dieses sich schon während der Reaktion zu zersetzen scheint. Auffallenderweise konnten wir keinen Einfluß der p-ständigen Nitro- oder Carbmethoxy-Gruppe auf die Decarboxylierung feststellen: Die Anile dieser p-substituierten Benzal-brenztraubensäuren spalten erst beim Schmelzen Kohlendioxyd ab, wobei der Schmelzpunkt des p-Nitroderivates etwa 45° höher liegt als der des Benzal-brenztraubensäure-anisidils.

Über den Mechanismus, nach dem diese Decarboxylierung läuft, können wir keine sichere Aussage machen. Die Kohlendioxyd-Abspaltung könnte nach dem von R.T. A r n o l d , O.C. E l m e r und R.M. D o d s o n (45) für β, γ -ungesättigte Säuren angegebenen Schema ablaufen, wobei Ketenimine zu erwarten wären; diese müßten dann allerdings in das konjugierte System übergehen:



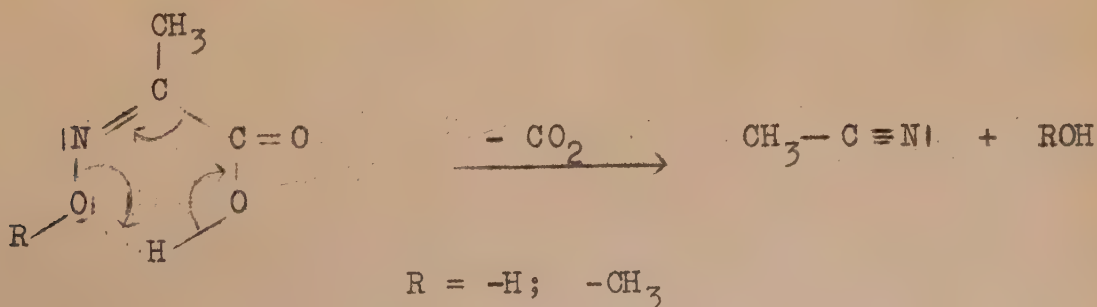
Die Decarboxylierung könnte aber auch durch die α -Keto-säure-Konfiguration bedingt sein. Wahrscheinlich läuft die Reaktion durch Zusammenwirken beider Faktoren ab.

Bemerkenswert ist, daß die Kohlendioxyd-Abspaltung der Benzal-brenztraubensäure-Derivate in Pyridin wesentlich schlechter erfolgt, wogegen die α -Oxo- γ -amino- γ -phenyl-buttersäure-Abkömmlinge gerade in Pyridin ziemlich glatt decarboxylieren. Da bei allen Decarboxylierungen in Pyridin nur braune harzige Produkte auftraten, aus denen sich kein Reaktionsprodukt isolieren ließ, muß jeder Erklärungsversuch dieser experimentellen Befunde Hypothese bleiben. Wir möchten aber doch darauf hinweisen, daß beide Decarboxylierungen auf verschiedenen Wegen ablaufen müssen. Bei den α -Oxo- γ -aminosäuren scheint das Säureanion leichter Kohlendioxyd abzuspalten.

Aus den besprochenen Versuchen geht hervor, daß der Übergang von Brenztraubensäure in Brenzweinsäure- oder Acetur-säure-Derivate und damit die Decarboxylierung der Zwischenprodukte (z.B. Va) einen Sonderfall darstellt. Offenbar hat die in der Zwischenstufe XVII bzw. XX postulierte Anilhydrat-lakton-Gruppe eine wesentliche Bedeutung.

Brenztraubensäure-oxim

Um auch die Decarboxylierung weiterer Brenztraubensäure-Derivate zu prüfen, haben wir das Brenztraubensäure-oxim und dessen Methyläther gebrenzt. Nachdem schon A. H a n t z s c (46) beim Erhitzen von Brenztraubensäure-oxim mit Hydroxylamin-chlorhydrat Acetonitril isoliert hat, nahmen wir an, daß die Decarboxylierung nach folgendem Schema verläuft:



Tatsächlich spalten sowohl das Oxim als auch der Äther bei 180 - 190° Kohlendioxyd unter Acetonitril-Bildung ab. Es sind aber Geschwindigkeitsunterschiede vorhanden: das freie Oxim decarboxyliert wesentlich schneller; außerdem nimmt in beiden Fällen die Geschwindigkeit vom Dekalin (unpolar) zum Diäthylenglykol (polar) zu, was mit dem gegebenen Mechanismus in Einklang steht.

Zusammenfassung

Abschließend läßt sich sagen, daß die zur Aldolkondensation befähigte Brenztraubensäure in den zahlreichen von uns untersuchten Fällen bei Gegenwart von primären Aminen auf anderen Wegen decarboxyliert als α -Ketosäuren, die nicht enolisieren können. Die Anile letzterer spalten beim Erhitzen auf 100 - 160° Kohlendioxyd ab, wobei die Schiff'schen Basen der entsprechenden Aldehyde gefunden wurden (47, 48). Auch im Falle der Brenztraubensäure wird in der Literatur bis zur neuesten Zeit immer wieder behauptet, daß sie bei Gegenwart primärer Amine schon bei tiefen Temperaturen in Acetaldehyd und Kohlendioxyd zerfalle (49, 50, 51, 52, 53). Unseres Wissens aber ist der Acetaldehyd niemals isoliert worden.

Aus unseren Arbeiten ergibt sich, daß die Brenztraubensäure bei Anwesenheit von primären Aminen zunächst kondensiert und daß die so entstandenen Zwischenprodukte, die teilweise isoliert werden konnten, bei Übergang in Chinolincarbonsäure-, Brenzweinsäure-, Acetursäure-, und Pyrrolidon-Derivate schon bei tiefen Temperaturen Kohlendioxyd abspalten. Die gefundene Kohlendioxyd-Menge entspricht in den meisten Fällen der Ausbeute an den genannten Decarboxylierungsprodukten.

Die Brenztraubensäure selbst decarboxyliert demnach genau so wenig wie andere α -Ketosäuren bei tiefen Temperaturen; es sind die Kondensationsprodukte, die leicht Kohlendioxyd verlieren. Zur Erklärung dieser Reaktion wurde ein Mechanismus zur Diskussion gestellt.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Anisidin

I. Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Anisidin zum

Zwischenprodukt $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va)

In einem 500 ccm Dreihalskolben, der mit einem Dreiarmaufsatz versehen war, wurde unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung zu der Lösung von 12 g p-Anisidin in 240 ccm Äthanol eine Lösung von 8,2 g Brenztraubensäure in 82 ccm Äthanol getropft. Der Dreiarmaufsatz trug einen Tropftrichter, einen Rückflußkühler und einen Rührer, der durch einen Quecksilberverschluß lief. In einem Hals des Kolbens befand sich ein Kältethermometer, in dem anderen ein Einleitrohr, durch das während der ganzen Reaktion Stickstoff durch die Apparatur geleitet wurde. Der Kühler war mit folgenden Geräten in der angegebenen Reihenfolge verbunden: einer leeren Falle, einer Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure, einem Calciumchlorid-Rohr, einem Natronkalkrohr, einer Waschflasche, die einige grobe Calciumchlorid-Brocken enthielt und einer Waschflasche mit Bariumhydroxyd-Lösung, die mit einem Kaliumhydroxyd-Rohr abgeschlossen war.

Die Brenztraubensäure-Lösung wurde innerhalb einer Stunde bei -18° bis -15° zugetropft. Die orange Farbe der p-Anisidin-Lösung vertiefte sich dabei nach rot. Nach 2 Stunden wurde die Kühlung entfernt und die immer noch klare Lösung auf Zimmertemperatur gebracht. Die Kohlendioxyd-Entwicklung setzte bei -5° ein und war in der Hauptsache bei $+15^{\circ}$ beendet, wie

in Vorversuchen festgestellt worden war, bei denen statt des Natronkalkröhrchens Bariumhydroxyd-Lösung vorgelegt wurde. Gleichzeitig mit der Kohlendioxyd-Entwicklung begann sich die Lösung bei -5° zu trüben. Bei $+15^{\circ}$ hatte sich die Trübung zu einem amorphen Niederschlag verdichtet.

Nach einer Gesamtversuchsdauer von etwa 5 Stunden wurde der Niederschlag durch Absaugen von der Mutterlauge befreit. Die rötliche Farbe des Niederschlages hellte sich nach Waschen mit Äthanol und Äther auf. Die Ausbeute lag bei 11,7 g, der Roh-Schmp. bei 118° (starke Gasentwicklung und Gelbfärbung). Nach Waschen mit Äther und Chloroform und anschließendem Umkristallisieren aus sehr viel Chloroform wurden Nadeln vom Schmp. 128° (Zersetzung und Gelbfärbung) erhalten.

Die Analyse ergab:

3,981 mg Substanz:	1,991 mg H_2O	9,125 mg CO_2
4,404 mg Substanz:	2,294 mg H_2O	10,082 mg CO_2
4,102 mg Substanz:	0,280 ccm N_2	(21° , 720 mm)
4,462 mg Substanz:	0,297 ccm N_2	(25° , 719 mm)
3,960 mg Substanz:	6,48 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$	

$C_{20}H_{22}O_6N_2$ (386,39)

Ber.:	C	62,17	H	5,74	N	7,25	2 OCH_3	16,06
Gef.:	C	62,55	H	5,59	N	7,51	OCH_3	16,54
	C	62,48	H	5,83	N	7,21		

Titration:

100,6 mg Substanz: 5,34 ccm n/10 NaOH bei 95°
(Phenolphthalein)

Äquivalentgewicht: Ber.: 193,2; Gef.: 189

In der Kälte verbrauchen 100,6 mg Substanz 3,35 ccm n/10 NaOH, was einem Äquivalentgewicht von 301,8 entsprechen würde. Bei einer Wiederholung verbrauchten 100,6 mg Substanz sogar 4,25 ccm n/10 NaOH.

Beim Behandeln mit Säuren oder Basen verändert sich die Substanz Va irreversibel, ebenso beim Kochen in Äthanol, Methanol, Essigester, Dioxan und Wasser, wobei sie sich löst. In der Kälte löst sich Va in diesen Lösungsmitteln nicht, verändert sich aber bei längerem Stehen unter tiefer Braunfärbung. In Äther, Petroläther und Benzol ist die Verbindung unlöslich und in gewissen Grenzen beständig. Die Stabilität der reinen Substanz ist gering. Sie geht im Laufe von vier Wochen unter ständiger Kohlendioxyd-Abgabe in ein dunkelbraunes Harz über.

Die Verbindung hat saure Eigenschaften. Die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin war nicht eindeutig, da die Verbindung Va sich mit Säuren verändert. In Äthanol erhielten wir mit Phenylhydrazin kleine hellbraune Kristallwarzen, die bei $97 - 98^{\circ}$ schmolzen. Eine Reinigung war nicht möglich, da die Kristalle sich beim Lösen in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schnell zersetzten. Mit Semicarbazid-chlorhydrat-Kaliumacetat wurden feine weiße Kristallnadeln vom Schmp. $240 - 241^{\circ}$ (Zers.) erhalten. Auch hier traten bei der Reinigung dieselben Schwierigkeiten auf.

Va nimmt mit Palladium-Tierkohle als Katalysator innerhalb von 4 Stunden 35 ccm Wasserstoff auf (berechnet für 1 Mol: 28 ccm H_2). Das Hydrierungsprodukt fiel als braunes Öl an, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Aus der Mutterlauge, die nach Abfiltrieren der Substanz $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) anfiel, wurden nach Abdestillieren und Anreiben mit Essigester 1,5 g braune Kristalle isoliert, deren Roh-Schmp. bei 260° (Braunfärbung) lag. Außerdem wurde noch etwas unverändertes p-Anisidin zurückgewonnen.

Die braunen Kristalle wurden durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt, Schmp. $284 - 286^{\circ}$ (Braunfärbung). Das Äthanol fluoreszierte bläulich.

Die Verbindung löste sich sowohl in Natriumbicarbonat-Lösung als auch in 2n Salzsäure.

Die Analyse ergab:

3,809 mg Substanz:	1,673 mg H ₂ O	9,182 mg CO ₂
3,299 mg Substanz:	0,194 ccm N ₂	(25°, 721 mm)

C₁₂H₁₁O₃N (217,21)

Ber.:	C	66,35	H	5,10	N	6,45
Gef.:	C	65,79	H	4,91	N	6,39

Die Verbindung wurde durch Misch-Schmp. mit einer nach J. H a l b e r k a n n (54) hergestellten 6-Methoxy-2-methyl-chinolin-carbonsäure-4 identifiziert.

Bei dem obigen Ansatz wurden im Natronkalkröhrchen 0,2904 g Kohlendioxyd aufgefangen.

Es haben sich also bei der Reaktion 60,5 % der Zwischenverbindung C₂₀H₂₂O₆N₂ (Va), 14,6 % 6-Methoxy-2-methyl-chinolin-carbonsäure-4 und 14,3 % Kohlendioxyd gebildet.

Wurde die Reaktion in Wasser vorgenommen, so erhöhte sich die Ausbeute des Zwischenproduktes C₂₀H₂₂O₆N₂ (Va) auf 70,6 %. Hierbei wurden zu einer Lösung von 8,8 g Brenztraubensäure in 100 ccm Wasser bei +15° langsam 12,3 g gepulvertes p-Anisidin gegeben. Das p-Anisidin löste sich auf und nach kurzer Zeit fiel das Zwischenprodukt als dicker, feinkristalliner Niederschlag aus. Die Ausbeute lag bei 13,6 g, der Roh-Schmp. bei 113° (Zers.).

Auch bei der Kondensation von 2 Mol Brenztraubensäure mit 6 Mol p-Anisidin wurde die Verbindung Va erhalten, allerdings nur in 54,6 %iger Ausbeute.

1. Umwandlung des Zwischenproduktes $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) in
6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 und Brenzweinsäure-dianisidid

a) Trockenes Erhitzen:

3 g der Verbindung $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) wurden in einem kleinen Becherglas auf 130° erhitzt, bis keine Kohlendioxyd-Entwicklung mehr festzustellen war. Nach Waschen mit Äther blieben 0,97 g eines hellbraunen Rückstandes. Da in Vorversuchen festgestellt worden war, daß der Rückstand in erster Linie aus 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 besteht, wurde dieser in gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung aufgenommen. Dabei blieben 0,2 g einer weißen, bei 238° schmelzenden Substanz ungelöst.

Die weiße Substanz wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt (Schmp. $241 - 242^\circ$). Die Verbindung löste sich gut in Äthanol, Methanol und Essigester, schwer in Äther und Benzol. In Wasser und Petroläther war sie unlöslich, ebenso in Säuren und Laugen.

Die Analyse ergab:

3,341 mg Substanz:	1,882 mg H_2O	8,154 mg CO_2
3,603 mg Substanz:	0,275 ccm N_2	(23° , 713 mm)
3,876 mg Substanz:	5,511 mg AgJ	

$C_{19}H_{22}O_4N_2$ (342,38)

Ber.:	C	66,65	H	6,48	N	8,18	2 OCH_3	18,14
Gef.:	C	66,60	H	6,30	N	8,26	OCH_3	18,78

Summenformel und Eigenschaften wiesen auf Brenzweinsäure-dianisidid hin. Ein Misch-Schmp. mit einem aus Brenzweinsäure-dichlorid und p-Anisidin dargestellten Produkt ergab keine Depression.

Die Chinolincarbonsäure wurde aus der Natriumbicarbonat-Lösung durch Neutralisieren mit Salzsäure in einer Ausbeute

von 0,7 g erhalten. Der Schmp. lag nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 286° .

Aus dem Äther, mit dem das Brenzprodukt gewaschen worden war, wurde etwas p-Anisidin isoliert.

Beim trockenen Erhitzen der Verbindung $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) wurden also 41,5 % Chinolincarbonsäure und 7,8 % Brenzweinsäure-dianisidid gewonnen.

b) Kochen in Äthanol:

3 g $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) wurden in 100 ccm Äthanol 3 Stunden in der oben (Seite 31) beschriebenen Apparatur zum Sieden erhitzt. Während der Reaktion wurde Stickstoff durch die Apparatur geleitet. Nach Abschluß der Reaktion hatten sich im Natronkalkröhrchen 0,278 g Kohlendioxyd abgeschieden.

Aus der Mutterlauge konnte, wie in mehreren Vorversuchen festgestellt worden war, nur Brenzweinsäure-dianisidid, 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 und p-Anisidin isoliert werden. Um die Bilanz zu sichern, wurde wie folgt aufgearbeitet: Das Äthanol wurde im Vakuum abdestilliert, ohne vorher von dem über Nacht ausgefallenen Brenzweinsäure-dianisidid zu trennen. Anschließend wurde der braune Rückstand mehrmals mit Äther digeriert, wobei das gesamte p-Anisidin sich löste; aus dem Äther wurde es durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Chlorhydrat wieder ausgefällt. Die Ausbeute betrug umgerechnet auf p-Anisidin 0,8 g.

Nach Abtrennen des p-Anisidins wurde der Rückstand mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung behandelt, wobei 1,4 g Chinolincarbonsäure in Lösung gingen. Es blieben 0,3 g Brenzweinsäure-dianisidid ungelöst.

Aus 3 g $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) sind demnach 11,3 % Brenzweinsäure-dianisidid, 82,9 % Chinolincarbonsäure, 83,8 % p-Anisidin und 81,6 % Kohlendioxyd entstanden. Die Ausbeute an Brenzweinsäure-dianisidid konnte auch nach mehrmaliger Wiederho-

lung des Versuches nicht über 12 % gesteigert werden.

c) Kochen in Essigester:

In der Durchführung und Aufarbeitung dieses Versuches besteht zum vorhergehenden kein Unterschied. Ebenso gleicht die Bilanz dem oben beschriebenen Versuch, ausgenommen der Brenzweinsäure-dianisidid-Ausbeute. Diese lag in mehreren Ansätzen bei 15 - 16 %.

d) Lösen in Pyridin:

4 g $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) wurden in 20 ccm Pyridin gelöst. Schon nach 5 Minuten setzte eine lebhaftes Kohlendioxyd-Entwicklung ein, die nach 8 Stunden beendet war. Nach 24-stündigem Stehen wurde die klare gelbe Lösung mit Wasser angespritzt, wobei sich das Brenzweinsäure-dianisidid in einer Ausbeute von 0,65 g abschied. Aus der Mutterlauge wurden nach Abdestillieren des Pyridins 0,97 g p-Anisidin und 1,68 g Chinolincarbonsäure isoliert.

Die Bilanz des Versuches - 75,8 % p-Anisidin, 74,6 % Chinolincarbonsäure und 18,4 % Brenzweinsäure-dianisidid - konnte in weiteren Versuchen in der gleichen Größenordnung reproduziert werden.

2. Veresterung des Zwischenproduktes $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) zu den
Estern $C_{14}H_{15}O_5N$ (Vib) und $C_{21}H_{22}O_5N_2$ (VII)

7,6 g der reinen Verbindung Va wurden in Äther suspendiert und mit ätherischer Diazomethanlösung behandelt. Während der Reaktion verwandelte sich das amorphe Ausgangsprodukt in eine kristalline Substanz, die in einer Ausbeute von 3,5 g erhalten wurde (Roh-Schmp. 138°).

Die Verbindung löste sich nach längerem Kochen in Methanol, Äthanol und Essigester, wobei sie sich teilweise zer-

setzte. In Äther, Petroläther und Benzol war sie unlöslich. Aus Methanol bzw. Äthanol ließ sie sich unter Verlusten umkristallisieren (Schmp. 144 - 145°).

Die Analyse ergab:

3,640 mg Substanz:	1,764 mg H ₂ O	8,154 mg CO ₂
3,406 mg Substanz:	0,165 ccm N ₂	(21°, 720 mm)
3,972 mg Substanz:	8,88 ccm n/50 Na ₂ S ₂ O ₃	

C₁₄H₁₅O₅N (277,27)

Ber.:	C	60,64	H	5,45	N	5,05	2 OCH ₃	22,40
Gef.:	C	61,13	H	5,42	N	5,33	OCH ₃	22,60

Titration

100,0 mg Substanz:	3,4 ccm n/10 NaOH bei 95°
100,3 mg Substanz:	3,5 ccm n/10 NaOH bei 95°
	(Phenolphthalein)

Äquivalentgewicht:	Ber.:	277,27	Gef.:	294
				286,5

Die Substanz VIb ist in Laugen unlöslich, während sie sich in Säuren nach längerem Stehen auflöst. Mit alkoholischer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung konnte kein Hydrazon erhalten werden.

Bei der Hydrierung mit Palladium-Tierkohle in Äthanol nahm die Verbindung innerhalb von 6 Stunden 1 Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt fiel als braunes Öl an und wurde durch Umkristallisieren aus 20 %igem Methanol kristallin erhalten (Schmp. 77 - 78°). Die Substanz löst sich in 2n Schwefelsäure und ähnelt in ihrem Verhalten dem anschließend zu besprechenden Chinolincarbonsäure-methylester, obwohl dieser bei 103 - 104° schmilzt. Die Analyse zeigt denn auch, daß der bei der Hydrierung angefallene Ester 1/2 Mol Wasser enthält:

4,583 mg Substanz:	2,31 mg H ₂ O	10,84 mg CO ₂
4,786 mg Substanz:	0,241 ccm N ₂	(25°, 757 mm)
3,681 mg Substanz:	9,10 ccm n/50 Na ₂ S ₂ O ₃	



Ber.:	C	64,98	H	5,87	N	5,83	2 OCH ₃	25,84
Gef.:	C	64,55	H	5,64	N	5,75	OCH ₃	25,59

Die Mutterlauge, die nach Abfiltrieren des Esters C₁₄H₁₅O₅N (VIb) (Schmp. 144 - 145°) verblieb, wurde im Vakuum eingeengt. Es blieb ein gelbbraunes Öl zurück, das durch Auskochen mit 30 %igem Methanol zu einem braunen Kuchen erstarrte.

Aus dieser methanolischen Mutterlauge wurden nach dem Einengen 0,1 g schmutzig-grauer Kristalle erhalten (Roh-Schmp. 85 - 90°), und bei weiterem Einengen ein braunes Öl, das als p-Anisidin identifiziert wurde.

Die schmutzig-grauen Kristalle (Schmp. 85 - 90°) schmolzen nach Umkristallisieren aus 10 %igem Methanol bei 103 - 104°. Die Substanz war leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln, schwer löslich in Petroläther und fast unlöslich in Wasser. Sie löste sich nicht in Laugen, leicht dagegen in Säuren.

Die Analyse ergab:

4,570 mg Substanz:	2,323 mg H ₂ O	11,304 mg CO ₂
3,978 mg Substanz:	0,232 ccm N ₂	(25°, 719 mm)



Ber.:	C	67,52	H	5,67	N	6,06
Gef.:	C	67,50	H	5,68	N	6,32

Die Verbindung wurde durch Misch-Schmp. mit 6-Methoxy-2-methyl-chinolinecarbonsäure-methylester-4 identifiziert.

Der braune Kuchen, der nach dem Auskochen mit 30 %igem Methanol zurückbleibt, läßt sich durch Umkristallisieren aus Methanol reinigen. Wir erhielten so 2,3 g einer Substanz, die bei 225 - 226° schmilzt. Die Verbindung löste sich gut in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform, schlecht in Essigester und Benzol. Sie war unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser. In Säuren und Laugen löste sie sich ebenfalls nicht.

Die Analyse ergab:

3,285 mg Substanz:	1,688 mg H ₂ O	7,939 mg CO ₂
3,743 mg Substanz:	0,249 ccm N ₂	(23°, 725 mm)
4,347 mg Substanz:	10,77 ccm n/50 Na ₂ S ₂ O ₃	

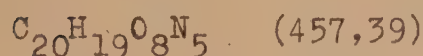


Ber.:	C	65,96	H	5,80	N	7,33	3 OCH ₃	24,35
Gef.:	C	65,95	H	5,75	N	7,32	OCH ₃	24,41

Mit alkoholischer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung wurde ein Hydrazon erhalten, das sich aus Äthanol umkristallisieren ließ; Schm. 189 - 190°.

Die Analyse ergab:

3,441 mg Substanz:	1,271 mg H ₂ O	6,598 mg CO ₂
4,194 mg Substanz:	0,588 ccm N ₂	(23°, 718 mm)



Ber.:	C	52,51	H	4,19	N	15,31
Gef.:	C	52,33	H	4,13	N	15,27

Bei der Methylierung der Verbindung C₂₀H₂₂O₆N₂ (Va) mit Diazomethan entstanden also 64,3 % einer Substanz C₁₄H₁₅O₅N (VIb), 30,1 % einer Verbindung C₂₁H₂₂O₅N₂ (VII) und 2,4 % Chinolincarbonsäure-methylester.

a) Überführung des Esters $C_{14}H_{15}O_5N$ (Vib) in 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-methylester-4:

In einem 100 ccm Zweihalskolben wurde 1 g des Esters $C_{14}H_{15}O_5N$ in 50 ccm Äthanol 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der Kühler war mit denselben Geräten verbunden, wie es weiter oben (Seite 31) beschrieben worden ist. Während der Reaktion und weitere 2 Stunden nach dem Abkühlen wurde Stickstoff durch die Apparatur geleitet.

Die hellbraune Mutterlauge wurde nun im Vakuum zur Trockne eingengt. Im Kolben verblieben 0,80 g braune Kristalle; Schmp. $82 - 86^{\circ}$. Nach dem Umkristallisieren aus 10 %igem Methanol stieg der Schmp. auf $101 - 102^{\circ}$. Ein Misch-Schmp. mit 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-methylester-4 ergab keine Depression.

In dem Natronkalkröhrchen hatten sich 0,119 g Kohlendioxyd abgeschieden.

Die Verbindung $C_{14}H_{15}O_5N$ (Vib) ist demnach in Chinolincarbonsäureester (96,5 %) und Kohlendioxyd (75,4 %) übergegangen.

3. Überführung des Zwischenproduktes $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) in die
Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa)

a) Saure Spaltung:

1,6 g $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) wurden in 10 ccm 2n Salzsäure suspendiert. Nach 5 minütigem Stehen wurde sofort vom Ungelösten abgenutscht. Es wurden so 0,9 g einer Verbindung gewonnen, die roh bei $130 - 135^{\circ}$ unter Gasentwicklung schmolz.

Die Substanz wurde mit Wasser gewaschen, bis im Waschwasser keine Chlorionen mehr nachzuweisen waren. Nach abschließendem Waschen mit Äthanol und Äther stieg der Schmp. auf $142 - 143^{\circ}$.

Die Analyse ergab:

4,312 mg Substanz:	1,953 mg H ₂ O	9,351 mg CO ₂
3,814 mg Substanz:	1,654 mg H ₂ O	8,363 mg CO ₂
3,577 mg Substanz:	0,177 ccm N ₂	(25°, 721 mm)
4,328 mg Substanz:	0,218 ccm N ₂	(24°, 721 mm)
3,758 mg Substanz:	3,884 mg AgJ	
4,453 mg Substanz:	5,27 ccm n/50 Na ₂ S ₂ O ₃	

C₁₃H₁₃O₅N (263,24)

Ber.:	C	59,31	H	4,98	N	5,32	OCH ₃	11,79
Gef.:	C	59,18	H	5,07	N	5,38	OCH ₃	13,66
	C	59,84	H	4,85	N	5,49	OCH ₃	11,68

Titration:

100,0 mg Substanz:	3,80 ccm n/10 NaOH bei 15°
	7,80 ccm n/10 NaOH bei 95°
100,6 mg Substanz:	3,80 ccm n/10 NaOH bei 15°
	7,65 ccm n/10 NaOH bei 95°
	(Phenolphthalein)

Äquivalentgewicht:

Ber.:	263,24	Gef.:	263,5 (15°); 128,1 (95°)
			264 (15°); 132 (95°)

Die Substanz VIa ist in allen organischen Lösungsmitteln, in Wasser und in Säuren in der Kälte unlöslich. In Basen löst sie sich. Beim Erhitzen in Äthanol und beim längeren Stehen mit Säuren oder Basen verändert sich der Stoff.

Aus der Mutterlauge wurde nach Abtrennen der Säure C₁₃H₁₃O₅N (VIa) 0,1 g einer Substanz isoliert, die roh bei 240° unter Braunfärbung schmolz und amphotere Eigenschaften hatte. Außerdem wurden aus der Mutterlauge noch 0,4 g p-Anisidin erhalten.

Die amphotere Verbindung wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt. Der Schmp. stieg auf 275 - 278° unter

Zersetzung.

Die Analyse ergab:

3,440 mg Substanz:	1,608 mg H ₂ O	8,365 mg CO ₂
4,197 mg Substanz:	0,258 ccm N ₂	(25°, 720 mm)



Ber.:	C	66,35	H	5,10	N	6,45
Gef.:	C	66,36	H	5,23	N	6,67

Ein Misch-Schmp. mit 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbon-säure-4 ergab keine Depression.

Bei der sauren Spaltung der Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$ (Va) wurden somit 82,6 % einer Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ (VIa), 11,1 % Chinolincarbonsäure und 86,4 % p-Anisidin erhalten.

Wurde die saure Spaltung in alkoholischer Suspension durchgeführt, dann löste sich die Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$ (Va) nach Zugabe der 2n Salzsäure auf und nach kurzer Zeit fiel die Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ (VIa) als fein kristalliner Niederschlag aus. Aus der Mutterlauge wurde wieder p-Anisidin und die Chinolincarbonsäure isoliert. Bei diesem Versuch hatte sich die Bilanz zu Ungunsten der Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ verschoben: 79,3 % p-Anisidin, 41,2 % Chinolincarbonsäure, 49,8 % der Säure VIa.

Ließ man die Säure $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ (VIa) längere Zeit in ihrer alkoholischen sauren Mutterlauge stehen, dann löste sie sich nach ca. 3 Stunden wieder auf. Ungelöst blieben nur einige p-Anisidin-chlorhydrat-Kristalle. Nun konnte aus der Mutterlauge neben der erwarteten Menge p-Anisidin lediglich Chinolincarbonsäure in 80 %iger Ausbeute erhalten werden.

b) Alkalische Spaltung:

1 g der Verbindung $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) wurde in 5 ccm 2n Natronlauge gelöst. Nach einiger Zeit waren 0,13 g langer farbloser Kristallnadeln ausgefallen, die bei $54 - 55^\circ$ schmolzen (p-Anisidin). Aus der Mutterlauge wurde durch Ansäuern mit Schwefelsäure eine weiße amorphe Substanz gewonnen, Ausbeute 0,25 g; Schmp. 140° (Zers.). Die Substanz erwies sich nach ihrem Verhalten und dem Misch-Schmp. als Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa). Die saure Mutterlauge wurde nun im Vakuumexsiccator zur Trockne gebracht. Nachdem der gelbe kristalline Rückstand mit Wasser digeriert worden war, blieben farblose Kristallblättchen zurück, die einen Schmp. von 240° unter Braunfärbung hatten. Die Kristalle lösten sich in Natriumbicarbonatlösung, wobei sich 0,1 g p-Anisidin als braunes Öl abschied. Aus der Bicarbonat-Lösung wurden nach dem Neutralisieren 0,3 g 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 gewonnen.

Es haben sich somit 37 % der Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa), 53,5 % Chinolincarbonsäure und 86 % p-Anisidin gebildet. Reproduzierbar ist nur die p-Anisidin-Ausbeute. Je schneller nach dem Lösen in Natronlauge oder einer anderen Base aufgearbeitet worden war, desto mehr Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa) erhielten wir. Umgekehrt konnten wir nach 20-stündigem Stehen der Verbindung $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (Va) in 10 %iger Ammoniak-Lösung 95 % Chinolincarbonsäure isolieren.

c) Veresterung der Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa) zum $C_{14}H_{15}O_5N$ (VIb):

0,6 g $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa) wurden in ätherischer Suspension mit Diazomethan-Lösung versetzt. Nach einigem Stehen hatte sich die amorphe Säure in einen kristallinen Ester umgewandelt, der roh bei $139 - 140^\circ$ schmolz. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmp. bei $144 - 145^\circ$. Ein Misch-Schmp. mit dem auf Seite 38 beschriebenen Ester $C_{14}H_{15}O_5N$ (VIb) er-

gab keine Depression. Die Ausbeute betrug 0,6 g, das sind 91,4 % d.Th..

d) Umwandlung der Säure $C_{13}H_{13}O_5N$ (VIa) in 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4:

0,5 g der Säure wurden in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur (siehe Seite 41) mit 25 ccm Äthanol 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit hatten sich im Natronkalkrohr 0,0782 g Kohlendioxyd abgeschieden. Das Äthanol wurde abdestilliert. Im Kolben verblieben 0,41 g brauner Krusten. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei $283 - 285^{\circ}$ unter Zersetzung. Ein Misch-Schmp. mit 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 zeigte keine Depression.

Die Ausbeute an Chinolincarbonsäure betrug 92 %, die an Kohlendioxyd 93,8 %.

II. Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Anisidin zum Pyrrolidon-Derivat $C_{20}H_{20}O_5N_2$ (VIII) und zu 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4

Zu einer Lösung von 12,3 g p-Anisidin in 250 ccm Äthanol wurde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung (-18°) und unter Rühren eine Lösung von 26,4 g Brenztraubensäure in 80 ccm Äthanol so langsam getropft, daß die Temperatur nicht über -10° steigen konnte. Danach wurde das Kältebad entfernt. Bei -3° begann sich ein Niederschlag abzuscheiden. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur erwärmt hatte, wurde von dem weißen Niederschlag abgesaugt. Die Roh-Ausbeute betrug 2 g, der Schmp. lag bei $170 - 180^{\circ}$ (Zers.).

Die Substanz war in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich, ebenso in Wasser und in Säuren. In

Basen löste sie sich schwer. Die Verbindung wurde gereinigt, indem sie mit Essigester, Äthanol und Äther ausgekocht wurde. Danach schmolz sie bei 180 - 181° (Zers.).

Die Analyse ergab:

4,293 mg Substanz:	2,156 mg H ₂ O	10,313 mg CO ₂
3,770 mg Substanz:	0,259 ccm N ₂	(23°, 719 mm)

C₂₀H₂₀O₅N₂ (368,38)

Ber.:	C	65,20	H	5,47	N	7,60
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:	C	65,55	H	5,62	N	7,49
-------	---	-------	---	------	---	------

Aus der Mutterlauge wurden neben einer braunen Schmiere, die nicht näher untersucht wurde, 7,5 g 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 (Schmp. 286°) isoliert.

Die Ausbeute an Chinolincarbonsäure beträgt 69,5 %, die an Säure C₂₀H₂₀O₅N₂ (VIII) 12,4 %.

Wird die Kondensation in Wasser vorgenommen, so kann das Pyrrolidon-Derivat VIII in 56,8 %iger Ausbeute erhalten werden: Zu einer Lösung von 17,6 g Brenztraubensäure in 100 ccm Wasser wurden 12,3 g gepulvertes p-Anisidin langsam zugesetzt. Das p-Anisidin löste sich auf und nach kurzer Zeit fiel ein weißer Niederschlag (Ausbeute 10,4 g; Roh-Schmp. 140 - 145°) aus. Nach Auskochen mit Methanol und Äther lag der Schmp. bei 179 - 180°.

1. Veresterung der Säure C₂₀H₂₀O₅N₂ (VIII) zum Ester

C₂₁H₂₂O₅N₂ (VII)

2 g der Säure VIII wurden in ätherischer Suspension mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Da sich nur langsam Stickstoff entwickelte, wurde der Reaktion 2 Tage Zeit gelassen. Es hatten sich aus der amorphen Ausgangssubstanz VIII 1,85 g wattige Kristallnadeln gebildet,

die bei 222° schmolzen. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei $223 - 224^{\circ}$.

Die Analyse ergab:

4,221 mg Substanz:	2,191 mg H_2O	10,233 mg CO_2
3,598 mg Substanz:	0,247 ccm N_2	(26° , 721 mm)
3,519 mg Substanz:	8,60 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$	

$C_{21}H_{22}O_5N_2$ (382,40)

Ber.:	C	65,96	H	5,80	N	7,33	3 OCH_3	24,35
Gef.:	C	66,16	H	5,81	N	7,44	OCH_3	24,14

Ein Misch-Schmp. mit dem weiter oben beschriebenen Ester VII (Seite 40) ergab keine Depression. Die Ausbeute betrug 90,5 % d.Th..

2. Decarboxylierung der Säure $C_{20}H_{20}O_5N_2$ (VIII) zur Neutral-
verbindung $C_{19}H_{20}O_3N_2$ (IX)

2 g der Säure VIII wurden 10 Minuten in Äthanol gekocht. Danach wurden 1,6 g unverändert zurückgewonnen, die sich nicht gelöst hatten. Nach dem Abkühlen fielen aus der hellbraunen Lösung im Lauf von mehreren Tagen 0,2 g weiße Kristalle aus, die roh bei 160° schmolzen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei $170 - 171^{\circ}$. Die Verbindung löste sich weder in Säuren noch in Basen.

Die Analyse ergab:

3,869 mg Substanz:	2,157 mg H_2O	9,916 mg CO_2
4,240 mg Substanz:	0,332 ccm N_2	(28° , 717 mm)

$C_{19}H_{20}O_3N_2$ (324,37)

Ber.:	C	70,35	H	6,21	N	8,64
Gef.:	C	69,94	H	6,24	N	8,38

Die Ausbeute an $C_{19}H_{20}O_3N_2$ (IX) betrug 11,4 %.

B. Reaktion von Brenztraubensäure mit m-Nitranilin

I. Kondensation von Brenztraubensäure mit m-Nitranilin zum

Pyrrolidon-Derivat $C_{17}H_{14}O_5N_4$ (IXb)

In dem Zweihalskolben der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur wurden zu einer Lösung von 4,4 g Brenztraubensäure in 50 ccm Methanol 6,9 g m-Nitranilin gegeben, die mit 25 ccm Methanol nachgespült wurden. Nachdem sich das m-Nitranilin gelöst hatte, wurde Stickstoff durch die Apparatur geleitet. Nach 6 Tagen war im Natronkalkrohr keine Gewichtszunahme mehr festzustellen. Die abgeschiedene Kohlendioxydmenge betrug 0,749 g.

Nach einem Tag begannen an der Kolbenwand kleine hellbraune Körnchen auszukristallisieren, die sich im Verlauf der 6 Tage auf insgesamt 4,9 g vermehrten. Beim Einengen der Mutterlauge kamen weitere körnige Kristalle, sodaß sich die Ausbeute auf insgesamt 5,7 g erhöhte (Roh-Schmp. 168 - 175°). Neben wenig brauner Schmiere, die basische aber keine amphoteren Eigenschaften besaß und nicht zur Kristallisation zu bringen war, konnte aus der Mutterlauge noch etwas unverändertes m-Nitranilin zurückgewonnen werden.

Die hellbraunen körnigen Kristalle lösten sich fast nicht in Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol; sie waren unlöslich in Äther, Wasser und Basen. In Säuren lösten sie sich nur sehr langsam und unvollständig. Zur Reinigung wurden die Kristalle mit Essigester, Äthanol und Äther mehrmals gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert: hellgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 209 - 210°.

Die Analyse ergab:

4,061 mg Substanz:	1,294 mg H ₂ O	8,608 mg CO ₂
3,395 mg Substanz:	1,024 mg H ₂ O	7,208 mg CO ₂
3,677 mg Substanz:	0,536 ccm N ₂	(28°, 717 mm)
3,342 mg Substanz:	0,488 ccm N ₂	(24°, 713 mm)

C₁₇H₁₄O₅N₄ (354,31)

Ber.:	C	57,63	H	3,98	N	15,81
Gef.:	C	57,84	H	3,56	N	15,59
	C	57,94	H	3,38	N	15,74

Durch 10 minütiges Kochen mit alkoholischer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung wurde ein braunes Hydrazon erhalten, das roh bei 210 - 215° schmilzt. Nach Umkristallisieren aus Eisessig wurden gelb-braune Blättchen erhalten (Schmp. 236 - 237°).

Die Analyse ergab:

4,235 mg Substanz:	1,19 mg H ₂ O	7,60 mg CO ₂
4,434 mg Substanz:	0,746 ccm N ₂	(21°, 760 mm)

C₁₇H₁₄O₇N₆ (414,33)

Ber.:	C	49,28	H	3,41	N	20,28
Gef.:	C	48,97	H	3,14	N	19,53

Bei der Reaktion wurden also 64,6 % C₁₇H₁₄O₅N₄ (IXb) und 68 % Kohlendioxyd erhalten.

1. Überführung der Verbindung C₁₇H₁₄O₅N₄ (IXb) in die Verbindung C₂₂H₁₈O₇N₄ (XI)

1 g IXb wurde in 20 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt. Der kochenden Suspension wurden 5 ccm 2n Schwefelsäure zugesetzt.

Die gelben Kristalle lösten sich nach und nach auf. Aus der erkaltenden Lösung schieden sich nach Anspritzen mit Wasser 0,6 g gelbliche Flocken ab (Roh-Schmp. 65 - 70°). Schmp. aus Äthanol-Wasser 83 - 84°.

Die Verbindung löst sich gut in Äthanol, Methanol und Essigester, schlecht in Äther und Benzol. Sie ist in Petroläther, Wasser, Säuren und Laugen unlöslich.

Die Analyse ergab:

3,452 mg Substanz:	1,366 mg H ₂ O	7,254 mg CO ₂
4,040 mg Substanz:	0,447 ccm N ₂	(23°, 718 mm)

$C_{22}H_{18}O_7N_4 \cdot 1/2 H_2O$ (459,40)

Ber.:	C	57,51	H	4,17	N	12,20
Gef.:	C	57,35	H	4,43	N	12,05

Aus einem zweiten, genau so aufgearbeiteten Ansatz fiel das Verseifungsprodukt in gelben Flocken vom Roh-Schmp. 135 - 140° an. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser lag der Schmp. bei 155 - 157°.

Die Analyse ergab:

3,103 mg Substanz:	1,189 mg H ₂ O	6,142 mg CO ₂
4,125 mg Substanz:	0,456 ccm N ₂	(21°, 722 mm)

$C_{22}H_{18}O_7N_4 \cdot 2 H_2O$ (486,43)

Ber.:	C	54,32	H	4,56	N	11,52
Gef.:	C	54,02	H	4,29	N	12,19

Wurde 1 g der Verbindung $C_{17}H_{14}O_5N_4$ (IXb) in 2,5 ccm Eisessig und 5 ccm 2n Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, so konnten aus der dunkelbraunen Mutterlauge 0,6 g m-Nitranilin isoliert werden, was auf 2 Mol m-Nitranilin bezogen einer 76 %igen Ausbeute entspricht.

2. Darstellung von N-(m-Nitrophenyl)-brenzweinsäure-imid

2,6 g Brenzweinsäure wurden mit 2,8 g m-Nitranilin vermisch und 15 Minuten lang im Ölbad auf 150 - 155° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Öl in Methanol aufgenommen und diese Lösung in 200 ccm 0,5n Salzsäure, in der sich Eisstückchen befanden, geschüttet. Es schied sich ein gelbes Öl ab, das über Nacht fest wurde. Nach Umkristallisieren aus Wasser wurde die Verbindung fast farblos und schmolz bei 106 - 107°.

Die Analyse ergab:

3,828 mg Substanz: 8,80 ccm n/50 Na₂S₂O₃
4,073 mg Substanz: 0,455 ccm N₂ (22°, 722 mm)

C₁₁H₁₀O₄N₂ (234,21)

Ber.: O 27,33 N 11,96

Gef.: O 27,32 N 12,28

Dieses Brenzweinsäure-imid-Derivat läßt sich durch alkalische Verseifung in das N-(m-Nitrophenyl)-brenzweinsäure-halbamid überführen, das auch aus Brenzweinsäureanhydrid und m-Nitranilin erhalten werden konnte. Der Schmp. liegt nach Umkristallisieren aus Wasser bei 148 - 149°.

Die Analyse ergab:

3,780 mg Substanz: 10,03 ccm n/50 Na₂S₂O₃
3,371 mg Substanz: 0,343 ccm N₂ (22°, 722 mm)

C₁₁H₁₂O₅N₂ (252,22)

Ber.: O 31,72 N 11,11

Gef.: O 31,54 N 11,09

C. Reaktion von Brenztraubensäure mit Mesidin

I. Kondensation von Brenztraubensäure mit Mesidin zu Brenzweinsäure- und Acetursäure-Derivaten

In der auf Seite 31 beschriebenen Apparatur wurden zu 13,5 g Mesidin in 270 ccm Äthanol 8,8 g Brenztraubensäure in 88 ccm Äthanol unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung getropft. Während der Reaktion wurde Stickstoff durch die Lösung geleitet. An Stelle des Natronkalkröhrchens waren hinter dem Kühler drei mit Bariumhydroxyd-Lösung gefüllte Waschflaschen angebracht, um den Beginn und das Ende der Kohlendioxyd-Entwicklung beobachten zu können. Nachdem die Brenztraubensäure-Lösung zugetropft war, wurde die Kühlung entfernt. Die Kohlendioxyd-Entwicklung setzte bei -10° langsam ein, erreichte nach ungefähr 6 Stunden bei Zimmertemperatur ihren Höhepunkt, hörte aber erst nach 2 Tagen endgültig auf. Es hatten sich insgesamt 5,1 g Bariumcarbonat abgeschieden, was 1,137 g Kohlendioxyd entspricht.

Aus der orangefarbenen Lösung begannen sich nach etwa 10 Stunden kleine Kristallnadeln abzuscheiden, die sich nach beendeter Reaktion auf 1,2 g vermehrt hatten (Roh-Schmp. $314 - 316^{\circ}$).

Die Verbindung löste sich nicht in Äther, Petroläther, Chloroform, Aceton, Essigester, Benzol und Wasser; ebenso löste sie sich nicht in Säuren und Basen. Aus Methanol oder Äthanol ließ sie sich zu langen Nadeln umkristallisieren, die bei 320° unzersetzt schmolzen.

Die Analyse ergab:

4,598 mg Substanz:	3,546 mg H_2O	12,708 mg CO_2
3,413 mg Substanz:	2,485 mg H_2O	9,458 mg CO_2
2,608 mg Substanz:	0,190 ccm N_2	(28° , 731 mm)
3,439 mg Substanz:	0,250 ccm N_2	(24° , 721 mm)



Ber.:	C	75,37	H	8,25	N	7,65
Gef.:	C	75,43	H	8,63	N	7,95
	C	75,62	H	8,15	N	7,93

Zur Identifizierung der Verbindung $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ wurde das Brenzweinsäure-dimesidid aus Brenzweinsäure über das Dichlorid dargestellt. Der Schmp. der auf diesem Weg dargestellten Verbindung lag ebenfalls bei 320° . Ein Misch-Schmp. ergab keine Depression.

Die vom Dimesidid befreite Mutterlauge wurde mit Wasser auf das dreifache verdünnt, wobei sie sich stark trübte. Die Trübung wurde mit insgesamt 500 ccm Äther in kleinen Portionen extrahiert. Nachdem die klare wässrige Mutterlauge im Vakuum auf 30 ccm eingeeengt worden war, wurde sie nochmals mit Äther ausgezogen. Die wässrige Mutterlauge, die dann kaum mehr organische Substanz enthielt, wurde verworfen, die beiden Ätherfraktionen vereinigt.

Der Äther wurde nun mit 2n Salzsäure durchgeschüttelt. Nach einigem Stehen fielen aus der Salzsäure lange Kristallnadeln aus, die durch Zusatz von conc. Salzsäure zu einem dicken Kristallkuchen vermehrt werden konnten. Es wurden so 5,3 g eines Chlorhydrates gewonnen, das auf dem Kofler-Heiztisch bei $195 - 205^\circ$ absublimierte. Im Kupferblock schmolz die Substanz unsauber bei $235 - 240^\circ$. Sie Substanz erwies sich als Mesidin-chlorhydrat. Die 5,3 g Chlorhydrat entsprechen 4,19 g Mesidin; das sind 31 % der eingesetzten Menge.

Aus der vom Mesidin befreiten Ätherlösung wurde dann mit 2n Natronlauge eine Säure ausgeschüttelt, die nach dem Ansäuern wieder in Äther aufgenommen wurde. Diese ätherische Lösung wurde auf 1/5 ihres Volumens eingeeengt. Nach einigem

Stehen fielen 0,8 g farbloser Kristallnadeln aus, die roh bei 145° schmolzen.

Kurz nachdem von der ersten Säure (Schmp. 145°) abgesaugt worden war, begann eine zweite Säure in kurzen derben Nadeln auszufallen, die nach fast vollständigem Abdunsten des Äthers in einer Ausbeute von 0,9 g erhalten wurde. Der Schmp. dieser Verbindung lag roh bei 158° .

Die Säure, die zuerst ausgefallen war (Roh-Schmp. 145°), löst sich sehr gut in Essigester, Methanol, Äthanol und Chloroform; sie löst sich gut in Benzol und Äther und sie ist in Petroläther unlöslich. In gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung ist sie erwartungsgemäß gut löslich, in 2n Salzsäure dagegen nicht. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser wurden kleine Kristallplättchen erhalten, die bei $156 - 157^{\circ}$ schmolzen.

Die Analyse ergab:

3,098 mg Substanz:	2,280 mg H_2O	7,702 mg CO_2
3,856 mg Substanz:	2,574 mg H_2O	9,548 mg CO_2
5,814 mg Substanz:	0,294 ccm N_2	(26° , 730 mm)
4,339 mg Substanz:	0,235 ccm N_2	(25° , 717 mm)

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249,30)

Ber.:	C	67,45	H	7,68	N	5,62
Gef.:	C	67,85	H	8,23	N	5,54
	C	67,57	H	7,47	N	5,85

Die Säure $C_{14}H_{19}O_3N$ (Schmp. 156°) wurde in Äther mit Diazomethan-Lösung verestert. Wir erhielten dabei ein fruchtartig riechendes, gelbes, zähflüssiges Öl, das sich in allen organischen Lösungsmitteln löste. Nach längerem Stehen im Eisschrank erstarrte das Öl zu farblosen Kristallnadeln, die einen Schmp. von $32 - 33^{\circ}$ hatten.

Die zweite Säure, deren Roh-Schmp. bei 158° lag, ließ sich aus Essigester zu kleinen Kristallnadeln umkristallisieren (Schmp. $174 - 175^{\circ}$). Die Verbindung löst sich gut in Natriumbicarbonat-Lösung, nicht aber in 2n Salzsäure. Im Gegensatz zur ersten Säure war sie in Wasser völlig unlöslich. In Äthanol und Methanol löste sich die Verbindung sehr gut, in Äther und Benzol schwer und in Petroläther war sie unlöslich.

Die Analyse ergab:

3,491 mg Substanz:	2,366 mg H_2O	8,618 mg CO_2
3,071 mg Substanz:	0,160 ccm N_2	(26° , 729 mm)

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249,30)

Ber.:	C	67,45	H	7,68	N	5,62
Gef.:	C	67,37	H	7,58	N	5,70

Die Säure wurde durch Misch-Schmp. als Brenzweinsäure-halbmehesidid identifiziert, das aus dem Brenzweinsäure-imid-Derivat (Schmp. 165°) durch alkalische Spaltung erhalten werden konnte.

Die ätherische Hauptmutterlauge, aus der mit Natronlauge die beiden Säuren (Schmp. 156° und 174°) ausgeschüttelt worden waren, und in der sich nun noch der Neutralteil befand, wurde ebenfalls auf 1/5 eingeeengt. Nach einigem Stehen schieden sich 2,2 g quaderförmiger Stäbchen ab; Roh-Schmp. 195° .

Die Substanz löste sich gut in Benzol, Essigester, Chloroform, Aceton, Methanol und Äthanol, schlecht in Äther und nicht in Petroläther. In Wasser, Säuren und Basen war sie ebenfalls unlöslich. Aus Methanol - Wasser ließ sich die Verbindung umkristallisieren (Schmp. $202 - 203^{\circ}$).

Die Analyse ergab:

4,301 mg Substanz:	3,138 mg H_2O	11,884 mg CO_2
3,786 mg Substanz:	2,723 mg H_2O	10,493 mg CO_2

4,151 mg Substanz:	0,293 ccm N ₂	(24°, 722 mm)
3,914 mg Substanz:	0,281 ccm N ₂	(26°, 719 mm)



Ber.:	C	75,37	H	8,25	N	7,65
Gef.:	C	75,40	H	8,16	N	7,71
	C	75,63	H	8,05	N	7,75

Aus dem Rest der ätherischen Mutterlauge wurde nach dem Abtrennen der Neutralsubstanz $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ (XII) 2 g eines dunkelbraunen Öls isoliert, das in sämtlichen organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich war. In Wasser, Säuren und Laugen löste es sich nicht. Das Öl wurde nicht näher untersucht.

Da von den 13,5 g eingesetzten Mesidins 4,2 g zurückgewonnen worden sind, beziehen sich bei der nun folgenden Bilanz die Werte auf 9,3 g Mesidin, die eingeklammerten Werte auf 8,8 g Brenztraubensäure, da hier nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, wieviel Brenztraubensäure unumgesetzt blieb: Brenzweinsäure-dimesidid 9,5 % (6,65 %); Neutralverbindung $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ (XII) 17,5 % (12,0 %); Säure $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (Schmp. 156°) 4,65 % (6,45 %); Brenzweinsäure-halbmeseidid 5,25 % (7,24 %); Kohlendioxyd 75,0 % (51,6 %).

In einem zweiten Versuch wurden zu einer Lösung von 13,5 g Mesidin in 50 ccm Äthanol 8,8 g Brenztraubensäure in 50 ccm Äthanol ohne Kühlung gegeben. Nach 24 Stunden waren aus der dunkelgelben Lösung 3,5 g Brenzweinsäure-dimesidid (Schmp. 320°) ausgefallen.

Aus der Mutterlauge wurden in gleicher Weise wie oben beschrieben 1,85 g der Neutralsubstanz $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ (XII) und 1,0 g der Säure $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (Schmp. 156°) isoliert. Auf Brenztraubensäure bezogen, konnten bei diesem Versuch demnach 19,1 % Brenzweinsäure-dimesidid, 10 % Neutralsubstanz XII

und 8 % der Säure $C_{14}H_{19}O_3N$ (Schmp. 156°) gefunden werden.

Um auch das Lösungsmittel zu variieren, wurden zu einer Lösung von 4 g Mesidin in 50 ccm Petroläther ($30 - 60^\circ$) 2,6 g Brenztraubensäure in 10 ccm Äther gegeben. Es fiel sofort ein braunes Öl aus, das sich sehr schnell unter Abscheidung weißer Kristallnadeln unter Kohlendioxyd-Entwicklung zersetzte. Nach 12 stündigem Stehen wurden 0,7 g weißer Kristallnadeln isoliert, die sich als Brenzweinsäure-dimesidid erwiesen (Schmp. 320° , Ausbeute 13 %).

Nach der Trennung wurden aus der Mutterlauge 0,27 g (5 %) der Neutralsubstanz $C_{23}H_{30}O_2N_2$ (XII) und 0,15 g (4,1 %) der Säure $C_{14}H_{19}O_3N$ (Schmp. 156°) gewonnen. Außerdem wurde etwas Mesidin gefunden.

Wurde die Reaktion in Petroläther mit einem Brenztraubensäure-Überschuß ausgeführt (4 g Mesidin, 5,2 g Brenztraubensäure), so konnte die Brenzweinsäure-Bildung fast vollständig unterdrückt werden. Hier wurden nach der Trennung 0,04 g (0,7 %) Brenzweinsäure-dimesidid, 0,24 g (4,5 %) der Neutralverbindung XII und 0,83 g (11,3 %) der Säure $C_{14}H_{19}O_3N$ (Schmp. 156°) neben wenig Mesidin erhalten.

1. Identifizierung der Acetursäure-Derivate $C_{23}H_{30}O_2N_2$ (XII)
(Schmp. 203°) und $C_{14}H_{19}O_3N$

0,6 g der Neutralverbindung $C_{23}H_{30}O_2N_2$ (XII) wurden in 6 ccm konz. Salzsäure 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde von einer geringen Menge schwarzer Schmiere abfiltriert und mit der doppelten Menge Wasser versetzt, worauf 0,36 g weiße Nadeln (Roh-Schmp. 150°) ausfielen. Schmp. nach Umkristallisieren aus Wasser $156 - 157^\circ$. Ein Misch-Schmp. mit der Säure $C_{14}H_{19}O_3N$ ergab keine Depression. Die Ausbeute betrug 88,5 % d. Th..

a) Darstellung der α -Acetyl-mesidino-propionsäure $C_{14}H_{19}O_3N$
(Schmp. 156°):

Der α -Mesidiol-propionsäure-äthylester wurde über α -Brom-propionsäure-äthylester in Anlehnung an die Vorschrift dargestellt, die C.A. B i s c h o f f und A. H a u s - d ö r f e r (55) für α -Toluidiono-propionsäure-äthylester ausgearbeitet haben. Die Verseifung des Esters wurde in Abänderung der Bischoff'schen Vorschrift in 5 %iger methanolischer Kalilauge vorgenommen, da wir so weit bessere Ausbeuten erhielten.

Die α -Mesidino-propionsäure fiel in 43 %iger Ausbeute als gelbes Öl an, das nicht zur Kristallisation zu bewegen war. Mit Kupferacetat wurde in schwach saurer Lösung (p_H 6) ein grünes Kupfersalz erhalten, das sich beim Absaugen nach kurzer Zeit dunkelbraun färbte.

Bei dem Versuch, die Acetylierung nach der Vorschrift von B i s c h o f f (55) durchzuführen, hatten wir keinen Erfolg.

Dagegen gelang es uns die Aminosäure nach P. K a r r e r (56) mit Essigsäureanhydrid in Natronlauge bei Zimmertemperatur zu acetylieren. Auf diese Weise wurde die α -Acetyl-mesidino-propionsäure in einer Ausbeute von 20 % erhalten. Nach Umkristallisieren aus Wasser lag der Schmp. bei $156 - 157^\circ$.

Die Analyse ergab:

3,609 mg Substanz:	2,407 mg H_2O	8,952 mg CO_2
3,884 mg Substanz:	0,206 ccm N_2	(24° , 729 mm)

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249,30)

Ber.:	C	67,45	H	7,68	N	5,62
Gef.:	C	67,69	H	7,46	N	5,58

Ein Misch-Schmp. mit der Säure $C_{14}H_{19}O_3N$, die bei der Kondensation von 2 Mol Brenztraubensäure mit 2 Mol Mesidin und der

Säure 156°, die bei der sauren Verseifung der Neutralverbindung $C_{23}H_{30}O_2N_2$ erhalten worden war, zeigte keine Depression. Die Neutralverbindung $C_{23}H_{30}O_2N_2$ erwies sich damit als α -Acetyl-mesidino-propionsäure-mesidid.

II. Umsetzung von Brenztraubensäure mit Mesidin zur Schiff'schen Base des Mesidin-pyruvates $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV)

Einer Lösung von 10,8 g Mesidin in 50 ccm Petroläther (30 - 60°) wurden 1,76 g Brenztraubensäure in 10 ccm Äther zugesetzt. Nach 2 maligem Umschütteln fiel ein dicker kristalliner Niederschlag aus, der den ganzen Kolben erfüllte und in einer Ausbeute von 6,7 g anfiel, Roh-Schmp. 70°. Die Verbindung löste sich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther sehr gut. In Säuren und Basen löste sie sich unter Zersetzung, in Wasser war sie unlöslich. Nach Reinigung durch Lösen in Äther und Wiederausfällen mit Petroläther lag der Schmp. bei 87 - 88°.

Die Analyse ergab:

4,441 mg Substanz:	3,318 mg H_2O	11,930 mg CO_2
3,695 mg Substanz:	0,255 ccm N_2	(23°, 726 mm)

$C_{21}H_{28}O_2N_2$ (340,45)

Ber.:	C 74,08	H 8,29	N 8,23
Gef.:	C 73,31	H 8,36	N 7,60

Titration:

100,0 mg Substanz:	2,85 ccm n/10 NaOH
100,4 mg Substanz:	2,95 ccm n/10 NaOH
99,6 mg Substanz:	2,95 ccm n/10 NaOH

(Phenolphthalein)

Äquivalentgewicht:	Ber.:	340,45	Gef.:	351
				344
				338

Die Stabilität der Substanz XIV ist sehr gering. Schon nach mehreren Stunden zersetzt sie sich unter Kohlendioxyd-Abgabe und Braunfärbung.

In ätherischer Lösung reagierte Phenylhydrazin nicht mit XIV. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin entsteht das Hydrazon der Brenztraubensäure (Schmp. 210 - 211°).

Die Verbindung XIV wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Der Ester fiel als gelbes Öl an, das in allen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich war. Der Ester konnte vom gleichfalls anfallenden Mesidin nur durch Destillation an der Ölpumpe (1 mm Hg) getrennt werden. Nach wiederholter Rektifikation gelang es, einen Sdp. von 125 - 127°/1 mm zu erreichen.

Die Analyse ergab:

4,658 mg Substanz:	3,25 mg H ₂ O	12,21 mg CO ₂
4,160 mg Substanz:	0,234 ccm N ₂	(22°, 754 mm)
4,000 mg Substanz:	5,10 ccm n/50 Na ₂ S ₂ O ₃	

C₁₃H₁₇O₂N (219,27)

Ber.:	C	71,20	H	7,81	N	6,39	OCH ₃	14,15
Gef.:	C	71,54	H	7,81	N	6,45	OCH ₃	13,20

Der Ester XIII gibt ein gelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. 152 - 153°), dessen Misch-Schmp. mit dem Hydrazon des Brenztraubensäure-methylesters keine Depression gibt.

Die Ausbeute an C₂₁H₂₈O₂N₂ (XIV) bei der Reaktion von 1 Mol Brenztraubensäure mit 4 Mol Mesidin lag bei 98,6 %. Kohlendioxyd bildete sich bei der Reaktion nicht, wie mehrmals festgestellt worden ist.

Dieselbe Verbindung XIV wurde erhalten, wenn 1 Mol Brenztraubensäure mit 3 Mol Mesidin, bzw. 1 Mol Brenztraubensäure mit 2 Mol Mesidin umgesetzt wurde. Die Ausbeuten lagen dann allerdings bei 85 bzw. 78 %, die Roh-Schmpp. bei 65 bzw. 62°.

Bei der Reaktion von 1 Mol Brenztraubensäure mit 1 Mol Mesidin wurde das oben (siehe Seite 57) beschriebene, leicht zersetzliche Öl erhalten, das durch schnellen Zusatz von Mesidin zur Verbindung $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) stabilisiert werden kann.

1. Spaltung der Schiff'schen Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) zu Mesidin und Brenztraubensäure

a) Saure Spaltung:

3 g der Verbindung XIV wurden in 100 ccm 2n Salzsäure gelöst. Nach Stehen über Nacht wurde die Lösung in 2 Hälften geteilt; die eine davon wurde mit überschüssiger 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt. Es fielen 1,04 g eines orangen Hydrazons aus, Schmp. $208 - 209^{\circ}$. Nach Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei $211 - 212^{\circ}$. Ein Misch-Schmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure ergab keine Depression.

Aus der zweiten Hälfte wurden nach dem Einengen im Vakuum 1,38 g weiße Kristalle isoliert, die einen Sublimationspunkt von $195 - 203^{\circ}$ hatten und sich als Mesidin-chlorhydrat erwiesen.

3 g der Verbindung $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) spalteten sich zu 0,69 g Brenztraubensäure (89 %) und 2,18 g Mesidin (92 %), was ziemlich genau einem Molverhältnis von 1 Brenztraubensäure zu 2 Mesidin entspricht.

b) Alkalische Spaltung:

1,7 g XIV wurden in 30 ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung gelöst. Dabei schied sich ein Öl ab, das mit Äther ausgezogen wurde. Aus der ätherischen Lösung fielen nach Einleiten von Salzsäure-Gas 1,62 g Mesidin-chlorhydrat aus.

Auf 2 Mol Mesidin berechnet, entspricht das 95 % d.Th.. Aus der wässrigen Mutterlauge wurden nach dem Ansäuern 0,4 g Brenztraubensäure über ihr 2,4-Dinitrophenylhydrazon gewonnen (91 % d.Th.).

2. Reaktion der Schiff'schen Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) mit Benzaldehyd zum Benzal-brenztraubensäure-anil-Derivat $C_{19}H_{19}O_2N$
(XXVIIIa)

3,6 g der Schiff'schen Base XIV in 10 ccm Methanol wurden mit 1,15 g Benzaldehyd in 5 ccm Methanol versetzt. Nach 24 Stunden waren aus der Lösung 2 g lange Kristallnadeln ausgefallen, Roh-Schmp. 118 - 120° (Zers. und Blaufärbung).

Die Substanz löst sich sehr gut in Äther, Benzol und Essigester, gut in Äthanol und Methanol und nicht in Wasser und Petroläther. Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol 120 - 121° (Zers. und Blaufärbung).

Die Analyse ergab:

4,366 mg Substanz:	2,66 mg H_2O	12,45 mg CO_2
3,970 mg Substanz:	0,164 ccm N_2	(21°, 757 mm)

$C_{19}H_{19}O_2N$ (293,35)

Ber.:	C	77,79	H	6,53	N	4,78
Gef.:	C	77,82	H	6,82	N	4,78

In Säuren ist die Verbindung XXVIIIa unlöslich, in Laugen löst sie sich, wenn auch schlecht. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde ein rotes Hydrazon erhalten, Schmp. aus Äthanol 214 - 215°. Mit Eisen-III-chlorid gibt die Substanz keine Färbung, dagegen wird Bromlösung stürmisch entfärbt und ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduziert.

Die Ausbeute an Benzal-brenztraubensäure-mesidil XXVIIIa beträgt 64,5 % d.Th..

Beim trockenen Erhitzen auf 130° geben 1 g XXVIIIa 0,1210 g Kohlendioxyd ab. Nach dem Abkühlen fallen 0,65 g eines braunen Harzes an, das nach Umlösen aus Äthanol bei $216 - 218^{\circ}$ schmilzt. Das Brenzprodukt löst sich weder in Säuren noch in Laugen. Es reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und gibt quantitativ ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das nach Umkristallisieren aus Essigester bei $253 - 254^{\circ}$ schmilzt. Ein Misch-Schmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Zimtaldehydes zeigt keine Depression. Es hatten sich also 76,5 % Cinnamal-mesidin und 80,5 % Kohlendioxyd gebildet.

Bei dem Versuch, die Schiff'sche Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) mit Cyclohexanon zu kondensieren, hatten wir keinen Erfolg. Das Cyclohexanon wurde unverändert zurückgewonnen.

Auch der Versuch p-Nitrobenzaldehyd mit der Schiff'schen Base zu kondensieren, verlief erfolglos. Es bildete sich das p-Nitrobenzal-mesidin, das so schwer löslich ist, daß keine weitere Reaktion eintrat, auch nicht, wenn es mit XIV erhitzt wurde. Der Schmp. des gelben p-Nitrobenzal-mesidins liegt bei $134 - 135^{\circ}$.

3. Überführung der Schiff'schen Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) in Brenzweinsäure- und Acetursäure-Derivate

a) Trockenes Erhitzen:

1,6 g der Schiff'schen Base XIV wurden in der weiter oben (Seite 41) beschriebenen Apparatur im Stickstoffstrom auf 80° erhitzt. Nach einer Stunde war die Kohlendioxyd-Entwicklung beendet, im Natronkalkrohr hatten sich 0,082 g Kohlendioxyd abgeschieden. Nun wurden in den Zweihalskolben 50 cm Äthanol gegeben und weitere 2 Stunden gekocht. Kohlendioxyd entwickelte sich nicht mehr, wie aus der Gewichtskonstanz des Natronkalkröhrchens ersichtlich war. Der größte Teil des

am Boden liegenden Festkörpers löste sich beim Kochen in Äthanol. Aus der kalten Lösung kamen 0,34 g kleiner Nadeln, die einen Schmp. von 318° hatten; Brenzweinsäure-dimesidid, das durch Misch-Schmp. identifiziert wurde.

Die braune Mutterlauge wurde mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und die entstehende Trübung mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde nach der oben (Seite 53 ff) beschriebenen Methode in eine basische, saure und neutrale Fraktion getrennt.

Die basische Fraktion enthielt 0,6 g Mesidin-chlorhydrat, die saure 0,04 g Brenzweinsäure-halbmeseidid (Schmp. 176°) und die neutrale Fraktion nur etwas braune Schmiere.

Die prozentuale Ausbeute betrug 39,6 % Brenzweinsäure-dimesidid, 6,8 % Brenzweinsäure-halbmeseidid, 37 % Mesidin und 77 % Kohlendioxyd.

b) Kochen in Äthanol:

4 g der Verbindung $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) wurden in der oben (Seite 41) beschriebenen Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur in 100 ccm Äthanol unter Rückfluß gekocht. Während der Reaktion wurde Stickstoff durch die Apparatur geleitet. Bei diesem Versuch spaltete sich das Kohlendioxyd sehr langsam ab, sodaß das Gewicht des Natronkalkröhrchens erst nach 5 Tagen konstant blieb; gebildet hatten sich 0,1466 g Kohlendioxyd.

Aus der erkalteten äthanolischen Lösung waren 0,29 g Brenzweinsäure-dimesidid ausgefallen. Das Dimesidid wurde durch Misch-Schmp. identifiziert.

Die übrig gebliebene Mutterlauge wurde mit Wasser verdünnt, die abgeschiedene Trübung mit Äther ausgezogen. Der Äther ist auf die übliche Weise in eine basische, saure und neutrale Fraktion getrennt worden, aus denen nun 2,08 g Mesidin-chlorhydrat (1,64 g Mesidin), 0,11 g Brenzweinsäure-halbmeseidid (Schmp. 176°) und 0,16 g α -Acetyl-mesidino-

propionsäure-mesidid (Schmp. 203°) isoliert werden könnten. Hier betrug die prozentuale Ausbeute 13,5 Brenzweinsäure-dimesidid, 7,5 % α -Acetyl-mesidino-propionsäure-mesidid, 7,5 % Brenzweinsäure-halbmесidid, 56,8 % Kohlendiօxyd und 51,8 % Mesidin.

c) Reaktion der Schiff'schen Base $C_{21}H_{28}O_2N_2$ (XIV) mit Brenztraubensäure:

Einer Lösung von 3 g XIV in 20 ccm Äther wurden 0,8 g Brenztraubensäure in 10 ccm Äther zugesetzt. Nach 12-stündigem Stehen wurde die Lösung von dem ausgefallenen Brenzweinsäure-dimesidid (Ausbeute 0,25 g, Schmp. 320°) getrennt. Nach der üblichen Trennung fanden wir in der Mutterlauge neben viel Mesidin und wenig brauner Schmiere 0,1 g α -Acetyl-mesidino-propionsäure (Schmp. 156°).

Die Ausbeuten lagen bei 7,5 % Brenzweinsäure-dimesidid und 4,9 % α -Acetyl-mesidino-propionsäure.

D. Reaktion von α -Keto- γ -valerolakton- γ -carbonsäure mit
p-Anisidin und Mesidin

I. Reaktion von α -Keto- γ -valerolakton- γ -carbonsäure mit
p-Anisidin zu $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (XVIa) und zu $C_{13}H_{13}O_5N$

1,6 g der Laktonsäure (1 Mol) in 5 ccm Äthanol wurden mit 2,5 g p-Anisidin (2 Mol) in 5 ccm Äthanol versetzt. Aus der Lösung schieden sich sofort stäbchenförmige Kristalle in einer Ausbeute von 3,6 g ab. Roh-Schmp. $142 - 143^{\circ}$ (Zers.).

Die Verbindung löst sich gut in Äthanol und Methanol, schlecht in Benzol, Essigester, Chloroform und Wasser und ist

unlöslich in Äther und Petroläther. Nach Umkristallisieren aus wenig Methanol oder aus Benzol liegt der Schmp. bei 144 - 145°.

Die Analyse ergab:

4,472 mg Substanz:	2,44 mg H ₂ O	10,25 mg CO ₂
4,790 mg Substanz:	0,291 ccm N ₂	(24°, 757 mm)

C₂₀H₂₂O₆N₂ (386,39)

Ber.:	C	62,16	H	5,74	N	7,25
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:	C	62,55	H	6,11	N	6,96
-------	---	-------	---	------	---	------

Titration:

106,6 mg Substanz:	2,85 ccm n/10 NaOH
105,4 mg Substanz:	2,75 ccm n/10 NaOH (Phenolphthalein)

Äquivalentgewicht:	Ber.:	386,4	Gef.:	374
				384

In der Hitze konnte auch nach längerem Kochen kein Verbrauch mehr festgestellt werden.

Die Verbindung XVIA löst sich unter Veränderung in 2n NaOH und in gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung; ebenso verändert sie sich durch Suspension in 2n Salzsäure. Bromlösung wird durch XVIA entfärbt, mit Eisen-III-chlorid wurde eine kräftige Violettfärbung erhalten und auch die Tollens-Reaktion war stark positiv.

Es wurde ein gelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol 196 - 197°) erhalten, dessen Misch-Schmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Ausgangs-Laktonsäure keine Depression ergab.

Die Verbindung C₂₀H₂₂O₆N₂ (XVIA) entsteht in dem obigen Ansatz in 92,5 %iger Ausbeute.

Wurde diese Verbindung XVIa 5 Minuten in 1n Salzsäure suspendiert, so entstand in 95 %iger Ausbeute eine neue Substanz, die nach Umkristallisieren aus Benzol bei 159 - 160° (Zers.) schmilzt. Sie löst sich sehr gut in Äthanol, Methanol, gut in Essigester und ist in Benzol und Wasser schwer löslich.

Die Analyse ergab:

4,631 mg Substanz:	2,12 mg H ₂ O	10,05 mg CO ₂
4,790 mg Substanz:	0,228 ccm N ₂	(24°, 757 mm)

C₁₃H₁₃O₅N (263,24)

Ber.:	C	59,31	H	4,98	N	5,32
Gef.:	C	59,22	H	5,12	N	5,45

Bromlösung wird sofort entfärbt und die Enolreaktion mit Eisen-III-chlorid ist positiv, ebenso wie die Tollens'sche Reaktion. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde auch hier das Hydrazon der Ausgangs-Laktonsäure erhalten (Schmp. 196 - 197°).

Durch Zusatz von 1 Mol p-Anisidin läßt sich die Säure C₁₃H₁₃O₅N (Schmp. 160°) wieder in das Salz C₂₀H₂₂O₆N₂ (XVIa) überführen.

Die Säure C₁₃H₁₃O₅N kann auch direkt aus α -Keto- γ -valerolaktone- γ -carbonsäure und p-Anisidin dargestellt werden, wenn diese im Verhältnis 1:1 reagieren. Sie fällt dann in 82,3 %iger Ausbeute an (2,2 g C₁₃H₁₃O₅N aus 1,6 g Laktonsäure und 1,2 g p-Anisidin).

1. Überführung der Verbindung C₂₀H₂₂O₆N₂ (XVIa) in Brenzweinsäure-dianisidid und 6-Methoxy-2-methyl-chinolin-carbonsäure-4

1,5 g der Verbindung XVIa wurden in 15 ccm Äthanol zusam-

men mit 0,47 g p-Anisidin unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich bald tiefbraun und nach einiger Zeit begann sich ein Festkörper abzuscheiden, der sich nach 2 Tagen nicht mehr vermehrte.

Nach Abtrennen der amorphen Substanz (Ausbeute 0,17 g, Roh-Schmp. 215 - 225°) und Abdestillieren des Äthanol verblieb ein brauner, schmieriger Rückstand. Aus diesem wurden durch Extraktion mit Natriumbicarbonat-Lösung 0,35 g einer amphoteren Substanz (Roh-Schmp. 260 - 270°) gewonnen. Sie konnte durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt (Schmp. 288 - 289°) und durch Misch-Schmp. als 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 identifiziert werden.

Der zuerst ausgefallene Niederschlag löst sich weder in Säuren noch in Laugen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei 241 - 242°. Ein Misch-Schmp. mit Brenzweinsäure-dianisidid ergab keine Depression.

Bei der Brenzreaktion der Verbindung $C_{20}H_{22}O_6N_2$ (XVIa) war also Brenzweinsäure-dianisidid in 12,8 %iger und 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 in 41,6 %iger Ausbeute entstanden.

II. Reaktion von α -Keto- γ -valerolaktone- γ -carbonsäure mit Mesidin zu $C_{24}H_{30}O_4N_2$ (XVIb)

1,6 g der Laktonsäure in 5 ccm Äthanol (1 Mol) wurden mit 2,7 g Mesidin (2 Mol) in 5 ccm Äthanol versetzt. Es begannen sich weiße Kristallnadeln abzuscheiden, die aber schon nach kurzer Zeit wieder vollständig verschwunden waren. Nach 5 ständigem Stehen wurde die klare Lösung mit der 3 fachen Wassermenge versetzt, worauf ein Öl ausfiel, das sich nach einigem Stehen im Eisschrank verfestigte; Ausbeute 3,6 g, Roh-Schmp. 75 - 78° (Zers. ab 100°).

Die Verbindung löst sich sehr gut in Methanol, Äthanol,

Essigester, Benzol und Äther. In Wasser und Petroläther ist sie unlöslich. In Laugen löst sie sich unter Veränderung (Mesidinabspaltung), in Säuren verändert sie sich, ohne sich zu lösen. Nach mehrmaligem Waschen mit Petroläther lag der Schmp. bei $81 - 82^{\circ}$.

Die Analyse ergab:

4,475 mg Substanz:	3,01 mg H_2O	11,53 mg CO_2
3,782 mg Substanz:	0,235 ccm N_2	(20° , 718 mm)

$C_{24}H_{30}O_4N_2$ (410,50)

Ber.:	C	70,22	H	7,37	N	6,82
Gef.:	C	70,31	H	7,52	N	6,84

Die Substanz XVib entfärbt Bromlösung sofort, gibt mit Eisen-III-chlorid eine schwache Enolreaktion und reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung langsam. Sie ist hygroskopisch.

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde das Hydrazon der Ausgangs-Laktonsäure (Schmp. $197 - 198^{\circ}$) erhalten:

Ausbeute an $C_{24}H_{30}O_4N_2$ (XVib): 86,6 % d.Th.

1. Überführung der Verbindung $C_{24}H_{30}O_4N_2$ (XVib) in Brenzweinsäure-dimesidid

a) Trockenes Erhitzen:

0,9 g der Verbindung XVib wurden in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur im Ölbad kurz auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 15 ccm Methanol zugesetzt und 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Im Natronkalkrohr hatten sich 0,091 g Kohlendioxyd (94 % d.Th.) abgeschieden. Aus der Mutterlauge kristallisierten 0,18 g Brenzweinsäure-dimesidid (Schmp. 320°) aus (22,5 % d.Th.).

Nach Abdunsten des Methanols verblieb eine braune Schmiere,

aus der auch nach Abtrennen der sauren und basischen Anteile nichts mehr isoliert werden konnte.

b) Kochen in Äthanol:

1 g $C_{24}H_{30}O_4N_2$ (XVIb) wurden in 15 ccm Äthanol mit 0,33 g Mesidin in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur unter Rückfluß erhitzt. Nach 8 Tagen blieb das Gewicht des Natronkalkröhrchens konstant. Es hatten sich 0,0556 g Kohlendioxyd gebildet (52 % d.Th.).

Aus der Mutterlauge schieden sich nach Einengen auf $1/3$ des Ausgangsvolumens 0,27 g Brenzweinsäure-dimesidid (Schmp. 320°) ab (30,4 % d.Th.). Weiter konnte aus der Mutterlauge nur eine braune Schmiere erhalten werden, mit der nichts anzufangen war.

E. Decarboxylierung von Brenztraubensäure-oxim und Brenz-
traubensäure-oxim-methyläther

I. Darstellung der Verbindungen

1. Brenztraubensäure-oxim

Das Oxim wurde nach der Vorschrift von V. M e y e r (57) dargestellt.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther zersetzte es sich unter starker Gasentwicklung bei 179° . Aus 10 g Brenztraubensäure und 10 g Hydroxylamin-chlorhydrat wurden 5 g Brenztraubensäure-oxim erhalten, was einer 42,8 %igen Ausbeute entspricht.

2. Brenztraubensäure-oxim-methyläther

Über das Hydroxylamin-disulfonsaure Kalium, das nach F. R a s c h i g (58) gewonnen worden war, wurde nach W. T r a u b e (59) und Mitarbeiter das O-Methyl-hydroxylamin-chlorhydrat dargestellt. Der Schmp. dieser Verbindung lag bei 148 - 149°, was mit den Angaben von W. T h e i l - a c k e r (60) übereinstimmt.

5 g dieses Chlorhydrates wurden analog der Vorschrift von V. M e y e r (57) mit 5,3 g Brenztraubensäure umgesetzt. Nach Abdestillieren des Äthers verblieben 5,1 g eines gut riechenden, farblosen Öls, das nach einiger Zeit zu langen Kristallnadeln erstarrte. Ausbeute: 72,5 %.

Der Methyläther war in allen organischen Lösungsmitteln gut löslich. Nach Umkristallisieren aus Wasser lag der Schmp. bei 66 - 67°.

Die Analyse ergab:

6,714 mg Substanz:	4,132 mg H ₂ O	8,932 mg CO ₂
3,299 mg Substanz:	0,327 ccm N ₂	(31°, 725 mm)

C₄H₇O₃N.H₂O (135,12)

Ber.:	C	35,55	H	6,71	N	10,37
Gef.:	C	36,31	H	6,89	N	10,62

II. Brenzen der Verbindungen

1. Brenztraubensäure-oxim

10 g Brenztraubensäure-oxim wurden in 300 ccm Diäthylen-glykol (Sdp. 198°) in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Im Natronkalkröhrchen hatten sich dann 4,240 g Kohlendioxyd abgeschieden (98,8 % d.Th.).

Aus der Lösung wurden nun über eine Kolonne 3,6 g einer

leicht beweglichen Flüssigkeit bei $75 - 76^{\circ}$ herausdestilliert. Eine Redestillation des Produktes steigerte den Sdp. auf $79 - 80^{\circ}$.

Die Flüssigkeit entwickelte beim Kochen mit 20 %iger Natronlauge Ammoniak. Beim Verseifen mit methanolischer Salzsäure entstand neben Ammonium-chlorid Essigsäure.

Brechungsindex von Acetonitril:

Literatur:	$n_x^{15^{\circ}}$	1,3442;	$n_{\alpha}^{16,5^{\circ}}$	1,3459
Gefunden:	$n_x^{18^{\circ}}$	1,3477		

Die Acetonitril-Ausbeute beträgt 90,45 % d.Th.

Wurde die Brenzreaktion in gleicher Weise in 30 ccm Dekalin (Sdp. 198°) durchgeführt, so bildeten sich aus 0,5 g Oxim 0,1813 g Kohlendioxyd (85 % d.Th.).

2. Brenztraubensäure-oxim-methyläther

10 g Brenztraubensäure-oxim-methyläther wurden in 300 ccm Diäthylenglykol (Sdp. 198°) in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Im Natronkalkröhrchen hatten sich 3,073 g Kohlendioxyd abgeschieden (94,2 % d.Th.).

Aus der Lösung wurden über eine Kolonne 6,2 g von $64 - 77^{\circ}$ herausdestilliert. Bei erneuter Rektifikation des Gemisches wurden zwischen $65 - 67^{\circ}$ 2,2 g Methanol (80,6 % d.Th.) und zwischen $74 - 78^{\circ}$ 3 g Acetonitril (85,9 % d.Th.) erhalten. Das Acetonitril wurde durch seinen Brechungsindex und alkalische Verseifung identifiziert.

Wurden 0,5 g Methyläther in 30 ccm Dekalin (Sdp. 198°) 15 Minuten gebrenzt, so bildeten sich 0,0732 g Kohlendioxyd (44,8 % d.Th.).

Bei 30 Minuten Kochzeit in Dekalin wurden aus 0,5 g Methyl-äther 0,105 g Kohlendioxyd erhalten (64,3 % d.Th.).

F. Reaktion von Benzaldehyd mit Brenztraubensäure und
p-Anisidin

I. Kondensation von Benzaldehyd mit Brenztraubensäure zu
Benzal-brenztraubensäure $C_{10}H_{10}O_4$ (XXV)

Die Säure wurde nach E. E r l e n m e y e r jr. (21) in guter Ausbeute aus Brenztraubensäure und Benzaldehyd unter Zusatz von Natronlauge dargestellt.

Der Schmp. der aus Wasser umkristallisierten Verbindung lag bei 63 - 64° ohne Zers.. Zersetzung trat erst bei 233 - 235° ein, wobei sich die Säure ab 190° langsam dunkel färbte.

Die Analyse ergab:

3,584 mg Substanz: 1,734 mg H_2O 8,229 mg CO_2

$C_{10}H_8O_3 \cdot H_2O$ (194,18)

Ber.: C 61,85 H 5,19

Gef.: C 62,66 H 5,41

Das rote 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 214 - 215°.

1. Reaktion von Benzal-brenztraubensäure XXV mit p-Anisidin
zum Anil $C_{17}H_{15}O_3N$ (XXVIII) und Decarboxylierung zum Zimtal-
dehyd-anil

0,9 g Benzal-brenztraubensäure XXV in 15 ccm Äthanol wur-

den mit 0,6 g p-Anisidin in 5 ccm Äthanol versetzt. Schon nach kurzem Stehen war die Lösung durch ausfallende gelbe Kristallnadeln zu einem dicken Brei erstarrt; Ausbeute 1,15 g (88,5 % d.Th.), Roh-Schmp. 101° - 102° (Zers.).

Die Verbindung löste sich in Äthanol und Methanol schwer, sie war in Wasser, Benzol, Chloroform und Äther unlöslich. Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol 115 - 116°, lange weiße Nadeln.

Die Analyse ergab:

3,528 mg Substanz:	1,772 mg H ₂ O	9,325 mg CO ₂
3,875 mg Substanz:	1,887 mg H ₂ O	10,324 mg CO ₂
4,379 mg Substanz:	0,189 ccm N ₂	(23°, 725 mm)
4,702 mg Substanz:	0,214 ccm N ₂	(23°, 725 mm)



Ber.:	C	72,58	H	5,37	N	4,98
Gef.:	C	72,13	H	5,62	N	4,75
	C	72,71	H	5,45	N	5,01

Die Substanz XXVIII löste sich langsam in 2n Natronlauge und konnte mit Säuren unverändert zurückerhalten werden. Bromlösung wurde entfärbt, ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduziert und mit Eisen-III-chlorid wurde eine schwache Braunfärbung erhalten. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin bildete sich ein rotes Hydrazon (Schmp. aus Äthanol 214 - 215°), dessen Misch-Schmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Benzal-brenztraubensäure keine Depression gab.

Beim trockenen Erhitzen des Anils XXVIII auf 120° in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur bildete sich eine braune Schmiere, die nicht zur Kristallisation zu bringen war, wobei sich 86 % Kohlendioxyd abschieden. Aus der braunen Schmiere wurde ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten (Schmp. aus Essigester 253 - 254°), dessen Misch-Schmp. mit dem Hydrazon des Zimtaldehydes keine Depression ergab.

II. Reaktion von Benzal-p-anisidin mit Brenztraubensäure zu Benzal-brenztraubensäure-anisidil $C_{17}H_{15}O_3N$ (XXVIII), zum Pyrrolidon-Derivat $C_{24}H_{23}O_3N_2$ (XXIX), zur 6-Methoxy-2-phenyl-4-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinolincarbonsäure-4 XXX und zu 6-Methoxy-2-phenyl-chinolincarbonsäure-4 XXXI

Bei -5° wurde zu einer Lösung von 21,1 g Benzal-p-anisidin in 250 ccm Äthanol eine Lösung von 8,8 g Brenztraubensäure in 80 ccm Äthanol innerhalb einer Stunde unter Rühren zuge- tropft. Aus der klaren Lösung fiel beim langsamen Erwärmen ein gelber Niederschlag aus, der sich bei 18° bis zu einer Ausbeute von 11,3 g vermehrt hatte; Schmp. aus Äthanol 114 - 115° .

Die Verbindung gibt ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. 214 - 215°), sie reagiert sauer und sie reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung, Eigenschaften und Schmp. wiesen auf Benzal-brenztraubensäure-anisidil XXVIII; ein Misch-Schmp. ergab keine Depression.

Wurde dieses Azomethin XXVIII mit einer äquimolaren Menge p-Anisidin in Äthanol erhitzt, so fielen nach kurzer Zeit in guter Ausbeute weiße Kristallnadeln aus, die nach Umkristallisieren aus Äthanol bei $193 - 194^{\circ}$ schmolzen.

Dieselbe Verbindung wurde aus der hellroten Mutterlauge, der das Benzal-brenztraubensäure-anisidil XXVIII entzogen worden war, in einer Ausbeute von 0,2 g isoliert.

Die Verbindung löst sich schwer in allen polaren organischen Lösungsmitteln, in unpolaren ist sie unlöslich; sie löst sich weder in Säuren noch in Laugen. Bromlösung wird langsam entfärbt, Eisen-III-chlorid gibt eine schwache Enolreaktion.

Die Analyse ergab:

3,891 mg Substanz: 2,044 mg H₂O 10,632 mg CO₂
4,661 mg Substanz: 0,323 ccm N₂ (24°, 719 mm)

C₂₄H₂₂O₃N₂ (386,43)

Ber.:	C	74,59	H	5,74	N	7,25
Gef.:	C	74,57	H	5,88	N	7,53

Die Verbindung XXIX gibt ein gelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. aus Essigester 247 - 248°).

Die Analyse ergab:

4,025 mg Substanz: 1,547 mg H₂O 8,828 mg CO₂
3,949 mg Substanz: 0,540 ccm N₂ (25°, 719 mm)

C₂₃H₁₉O₆N₅ (461,42)

Ber.:	C	59,86	H	4,15	N	15,18
Gef.:	C	59,85	H	4,30	N	14,82

Die Hauptmutterlauge wurde nach Abtrennen des Pyrrolidon-Derivates C₂₄H₂₂O₃N₂ (XXIX) im Vakuum auf die Hälfte eingengt. Nach dem Abkühlen fielen 3,7 g weiße Kristalle aus (Roh-Schmp. 154° Zers.).

Die Verbindung ist in allen organischen Lösungsmitteln schwer bzw. unlöslich. Sie läßt sich aus Äthanol unter teilweiser Zersetzung umkristallisieren (Schmp. 157 - 158° Zers.). Sie löst sich gut in 2n Natronlauge und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, dagegen ist sie in wässerigen Säuren unlöslich. Die Substanz ist schwach basisch, was sich daran zeigt, daß sie sich in schwefelsaurem Äthanol sehr gut löst, während sie beim Verdünnen dieser Lösung mit Wasser unverändert herauskommt.

Mit Eisen-III-chlorid-Lösung wurde eine starke Braunfärbung beobachtet. Ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon konnte nicht erhalten werden.

Die Analyse ergab:

4,387 mg Substanz:	2,309 mg H ₂ O	10,998 mg CO ₂
4,437 mg Substanz:	0,190 ccm N ₂	(23°, 727 mm)

C₁₇H₁₇O₄N (299,31)

Ber.:	C	68,22	H	5,73	N	4,68
Gef.:	C	68,41	H	5,89	N	4,72

Bei längerem Erhitzen in Äthanol oder Eisessig oder beim trockenen Brenzen geht die Verbindung XXX fast quantitativ unter Wasserabspaltung in schwach gelbe Kristallnadeln über, die nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 232 - 233° schmelzen.

Dieselbe Verbindung konnte nach weiterem Einengen der Hauptmutterlauge in einer Ausbeute von 4,1 g (Roh-Schmp. 220 - 230°) erhalten werden. Die Substanz ist in Aceton und Eisessig sehr leicht, in Essigester leicht, in Methanol, Äthanol und Chloroform schwer und in Wasser, Benzol, Äther und Petroläther unlöslich. Sie löst sich in Säuren und Laugen, ist also amphoter.

Eine alkoholische Lösung fluoresciert schwach bläulich.

Die Analyse ergab:

4,289 mg Substanz:	1,80 mg H ₂ O	11,48 mg CO ₂
4,640 mg Substanz:	0,208 ccm N ₂	(22°, 755 mm)

C₁₇H₁₃O₃N (279,28)

Ber.:	C	73,11	H	4,69	N	5,02
Gef.:	C	73,04	H	4,70	N	5,15

Die Verbindung XXX hat den gleichen Schmp. und das gleiche Verhalten, wie die von J. H a l b e r k a n n (54) beschriebene 6-Methoxy-2-phenyl-chinolin-carbonsäure-4.

Zum Schluß wurde die Hauptmutterlauge vollständig eingengt, wonach wenig eines braunen schmierigen Rückstandes verblieb, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und verworfen wurde.

Beim Umsatz der Schiff'schen Base mit Brenztraubensäure sind also 40,3 % Benzal-brenztraubensäure-anil $C_{17}H_{15}O_3N$ (XXVIII), 1 % des Pyrrolidon-Derivates $C_{24}H_{22}O_3N_2$ (XXIX), 12,3 % der Tetrahydro-chinolincarbonsäure $C_{17}H_{17}O_4N$ (XXX) und 14,7 % der Chinolincarbonsäure $C_{17}H_{13}O_3N$ (XXXI) entstanden.

G. Reaktion von p-Nitrobenzaldehyd mit Brenztraubensäure und primären Aminen

I. Kondensation von p-Nitrobenzaldehyd mit Brenztraubensäure zu p-Nitrobenzal-brenztraubensäure $C_{10}H_7O_5N$ (XXVI)

Während die Darstellung in alkalischem Medium nicht gelang, konnte die Säure in Anlehnung an die Vorschrift von R. C i u s a (30) erhalten werden: 5 g p-Nitrobenzaldehyd wurden in 30 g Brenztraubensäure heiß gelöst. In die abgekühlte Lösung wurde bis zur Sättigung Chlorwasserstoff-Gas geleitet. Nach 2 tägigem Stehen der fest verstopften, schwach braunen Lösung wurden durch vorsichtiges Anspritzen mit Wasser 6,2 g kleine weiße Nadeln erhalten; Roh-Schmp. $98 - 105^{\circ}$ (Zers.). Schmp. nach mehrmaligen Umkristallisieren aus Benzol $132 - 135^{\circ}$ (Zers.).

Die Säure ist leicht in Methanol, Äthanol, Essigester, Chloroform und Aceton löslich, schwer in Äther und Benzol und unlöslich in Petroläther und Wasser.

Die Analyse ergab:

3,451 mg Substanz: 0,978 mg H₂O 6,893 mg CO₂
3,811 mg Substanz: 0,224 ccm N₂ (25°, 719 mm)

C₁₀H₇O₅N (221,16)

Ber.:	C	54,30	H	3,19	N	6,33
Gef.:	C	54,51	H	3,17	N	6,37

Die p-Nitrobenzal-brenztraubensäure löst sich gut in 2n Natronlauge und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, woraus sie mit Säuren unverändert ausgefällt werden kann. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde ein orangefarbenes Hydrazon erhalten (Schmp. aus Essigester 228 - 229°).

Bromlösung wird schnell entfärbt, ammoniakalische Silbernitratlösung reduziert. Mit Eisen-III-chlorid gibt die Säure eine starke Braunfärbung.

Die Säure XXVI ließ sich durch 10 Minuten langes Kochen in 10 %iger methanolischer Bromwasserstoffsäure in den Methyl-ester überführen, der nach Umkristallisieren aus Methanol in gelben Stäbchen anfiel; Schmp. 177 - 178°.

Um die Kohlendioxyd-Abspaltung zu bestimmen, wurden 2 g der Säure XXVI in 30 ccm n-Butanol (Sdp. 117°) 14 Stunden in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur unter Rückfluß gekocht. Es hatten sich 0,0318 g Kohlendioxyd gebildet (8 % d.Th.). Das Brenzprodukt war braun und amorph. Es ließ sich nicht zur Kristallisation bringen oder reinigen.

Nach 5 stündigem Erhitzen auf 80° von 1 g p-Nitrobenzal-brenztraubensäure in 25 ccm Pyridin in der Kohlendioxyd-Bestimmungs-Apparatur hatten sich 0,0818 g Kohlendioxyd gebildet (41,1 % d.Th.). Aus der tiefbraunen Mutterlauge wurde eine braune Schmiere isoliert, die sich nicht reinigen ließ.

1. Reaktion von p-Nitrobenzal-brenztraubensäure mit p-Anisidin
zum Anisidil $C_{17}H_{14}O_5N_2$ (XXXVIIa) und Decarboxylierung
dieses Anisidils

Die p-Nitrobenzal-brenztraubensäure ließ sich mit p-Anisidin weder in polaren noch in unpolaren Lösungsmitteln zum Anil umsetzen. Die Kondensation konnte erst nach Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure oder durch Einsatz von p-Anisidin-sulfat mit Erfolg durchgeführt werden. So ließen sich aus 1,1 g p-Nitrobenzal-brenztraubensäure in 60 ccm Äthanol, denen 1,7 g p-Anisidin-sulfat in 50 ccm Wasser zugesetzt worden waren, 1,2 g weiße Kristalle (Roh-Schmp. 154 - 155°) isolieren. Ausbeute: 73,9 %.

Die Verbindung löst sich schwer in Äthanol, Methanol und Essigester; in Benzol, Äther und Petroläther ist sie unlöslich. Nach Umkristallisieren aus Essigester oder Methanol lag der Schmp. bei 160 - 161° (Zers.).

Die Analyse ergab:

3,702 mg Substanz:	1,387 mg H_2O	8,494 mg CO_2
4,287 mg Substanz:	0,353 ccm N_2	(23°, 715 mm)

$C_{17}H_{14}O_5N_2$ (326,30)

Ber.:	C	62,57	H	4,32	N	8,59
Gef.:	C	62,61	H	4,19	N	8,93

Die Substanz XXXVIIa löst sich schwer und unter Veränderung in 2n Natronlauge, nicht aber in Säuren. Mit Eisen-III-chlorid entsteht eine schwache Rotbraun-Färbung, Bromlösung wird entfärbt. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon ist orange-farben und schmilzt aus Essigester bei 227 - 228°. Der Misch-Schmp. mit dem Hydrazon der p-Nitrobenzal-brenztraubensäure zeigte keine Depression.

Beim Erhitzen in Pyridin auf 80° decarboxyliert die Verbindung XXXVIIa nur schwach. Nach 3 Stunden hatten sich aus

0,3 g Anil in 15 ccm Pyridin 0,0056 g Kohlendioxyd (13,8 % d.Th.) gebildet. Das braune amorphe Brenzprodukt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

2. Reaktion von p-Nitrobenzal-brenztraubensäure mit Mesidin zum Anil $C_{19}H_{18}O_4N_2$ (XXXVIIb) und Decarboxylierung des Anils

2,2 g p-Nitrobenzal-brenztraubensäure in 10 ccm Methanol wurden mit 1,35 g Mesidin in 5 ccm Methanol versetzt. Die Lösung färbte sich sofort tiefbraun. Nach 24 Stunden waren aus der Lösung 1,3 g hellbraune Kristalle ausgefallen (Roh-Schmp. $153 - 154^{\circ}$).

Wurde der gleiche Ansatz unter Zusatz von 6 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt, so konnten Ausbeute (2,4 g) und Roh-Schmp. ($159 - 160^{\circ}$) verbessert werden.

Die Analyse ergab:

4,275 mg Substanz:	2,01 mg H_2O	10,46 mg CO_2
4,056 mg Substanz:	0,321 ccm N_2	(24° , 715 mm)

$C_{19}H_{18}O_4N_2$ (338,35)

Ber.:	C	67,44	H	5,36	N	8,28
Gef.:	C	66,77	H	5,26	N	8,56

Die Verbindung XXXVIIb löst sich gut in Essigester, recht gut in Methanol und Äthanol; in Wasser ist sie unlöslich. Schmp. nach Umkristallisieren aus wenig Methanol $161 - 162^{\circ}$ (Zers.).

Bromlösung wird entfärbt und ammoniakalische Silbernitratlösung reduziert. Mit Eisen-III-chlorid tritt keine Färbung auf. Es wurde ein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. aus Essigester $228 - 229^{\circ}$) erhalten, dessen Misch-Schmp. mit dem Hydrazon der p-Nitrobenzal-brenztraubensäure keine Depression zeigte.

0,5 g des Anils $C_{19}H_{18}O_4N_2$ (XXXVIIb) wurden in 10 ccm Pyri-

din, 3 ccm Wasser und 0,2 g Eisessig 4 Stunden in der Kohlendioxyd-Bestimmungsapparatur auf 80° erhitzt. Danach hatten sich 0,0181 g Kohlendioxyd (27,8 % d.Th.) gebildet. Nach einer weiteren Stunde bei 115° war die Kohlendioxyd-Ausbeute auf 0,20 g (30,7 % d.Th.) gestiegen. Aus der dunkelbraunen Lösung wurde eine braune Schmiere erhalten, die sich nicht reinigen ließ.

Beim trockenen Erhitzen von 0,5 g XXXVIIb auf 160° bildeten sich 0,0567 g Kohlendioxyd (87,2 % d.Th.). Das Brenzprodukt war ein schwarzer, glasiger Kuchen, der in den meisten Lösungsmitteln unlöslich war und sich nicht reinigen ließ.

In einem letzten Versuch wurde das Mesidil XXXVIIb nur sehr kurz auf 160° erhitzt und die noch heiße Schmelze sofort in Methanol aufgenommen. der größte Teil blieb auch hier ungelöst. Aus der Mutterlauge konnte aber wenig eines roten 2,4-Dinitrophenylhydrazons (Schmp. aus Äthanol $202 - 203^{\circ}$) isoliert werden.

Die Analyse ergab:

4,238 mg Substanz:	1,36 mg H_2O	8,01 mg CO_2
1,692 mg Substanz:	0,311 ccm N_2	(26° , 717 mm)

$C_{15}H_{11}O_6N_5$ (357,28)

Ber.:	C	50,42	H	3,10	N	19,60
Gef.:	C	51,58	H	3,59	N	19,80

II. Reaktion von p-Nitrobenzal-p-anisidin mit Brenztraubensäure zur Säure $C_{17}H_{16}O_6N_2$ (XXXIVa) und zum Pyrrolidon-Derivat $C_{24}H_{21}O_5N_3$ (XXXIII)

Zu einer Suspension von 4,5 g p-Nitrobenzal-p-anisidin in 250 ccm Äthanol wurden unter Rühren bei 5° 1,54 g Brenztrau-

ensäure in 100 ccm Äthanol getropft. Dabei löste sich die Schiff'sche Base langsam auf und im selben Maße begann sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden: Ausbeute 3,6 g, Roh-Schmp. 130 - 140° (Zers.).

Die Verbindung löst sich schwer in Methanol und Äthanol, sie ist in Benzol, Essigester, Aceton, Äther und Petroläther unlöslich. Nach Umkristallisieren aus Äthanol liegt der Schmp. bei 153 - 154° (Zers.).

Die Analyse ergab:

3,278 mg Substanz:	1,364 mg H ₂ O	7,137 mg CO ₂
4,439 mg Substanz:	0,314 ccm N ₂	(22°, 728 mm)

C₁₇H₁₆O₆N₂ (344,31)

Ber.:	C	59,30	H	4,68	N	8,14
Gef.:	C	59,42	H	4,65	N	7,84

In Säuren ist die Substanz XXXIVa unlöslich, in Laugen löst sie sich langsam unter Braunfärbung und Veränderung. Bromlösung wird nicht entfärbt. Mit Eisen-III-chlorid wurde eine Rotbraunfärbung beobachtet.

XXXIVa gibt ein gelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon; Schmp. aus Äthanol 261 - 262°.

Nach 5 stündigem Kochen von 1 g der Verbindung XXXIVa in 100 ccm Äthanol wurden 0,0126 g Kohlendioxyd (9,8 % d.Th.) erhalten.

Wurden 1 g C₁₇H₁₆O₆N₂ (XXXIVa) in 25 ccm Pyridin 2 Stunden auf 80° erhitzt, so schieden sich 0,0836 g Kohlendioxyd ab (65,2 % d.Th.). Die Brenzprodukte waren in beiden Fällen braun amorph und konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Aus der Säure C₁₇H₁₆O₆N₂ (XXXIVa) wurden durch Kochen mit

äquimolaren Mengen p-Anisidin in Äthanol in guter Ausbeute gelbe Kristalle (Roh-Schmp. 160 - 170°) gewonnen.

Dieselben Kristallnadeln wurden auch in einer Ausbeute von 0,8 g nach Einengen der Hauptmutterlauge erhalten, aus der die Säure XXXIVa abgetrennt worden war.

Die Verbindung ist schwer löslich in Äthanol und unlöslich in Essigester, Benzol, Petroläther, Chloroform und Äther. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol steigt der Schmp. auf 212 - 213°.

Die Analyse ergab:

4,054 mg Substanz:	1,792 mg H ₂ O	9,869 mg CO ₂
3,775 mg Substanz:	1,709 mg H ₂ O	9,215 mg CO ₂
3,329 mg Substanz:	0,295 ccm N ₂	(21°, 710 mm)
4,399 mg Substanz:	0,395 ccm N ₂	(24°, 724 mm)



Ber.:	C	66,81	H	4,91	N	9,74
	C	66,43	H	4,95	N	9,61
	C	66,61	H	5,06	N	9,83

Die Verbindung XXXIII löst sich weder in Säuren noch in Laugen. Bromlösung wird nicht entfärbt, mit Eisen-III-chlorid tritt keine Färbung auf. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde ein gelbes Hydrazon erhalten (Schmp. aus Äthanol 261 - 262°), dessen Misch-Schmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazin der Säure XXXIVa keine Depression ergibt.

Bei der Reaktion von p-Nitrobenzal-p-anisidin mit Brenztraubensäure wurden 59,5 % der Säure C₁₇H₁₆O₆N₂ (XXXIVa) und 21 % des Pyrrolidon-Derivates C₂₄H₂₁O₅N₃ (XXXIII) erhalten.

III. Reaktion von p-Nitrobenzal-cyclohexylamin mit Brenz-
traubensäure zur Säure $C_{16}H_{20}O_5N_2$ (XXXIVb) und Decarboxylier-
ung der Säure

Eine Suspension von 9,2 g p-Nitrobenzal-cyclohexylamin in 60 ccm Äthanol wurde mit einer Lösung von 3,45 g Brenztraubensäure in 25 ccm Äthanol vermischt. Die Schiff'sche Base löste sich nach und nach auf und nach 1 Stunde begannen sich feine gelbe Kristallnadeln abzuscheiden; nach 12 Stunden hatten sie sich zu einem dicken Niederschlag (8,8 g) vermehrt; Roh-Schmp. $166 - 168^{\circ}$. Nach Einengen der Mutterlauge auf $1/4$ des Ausgangsvolumens schieden sich weitere 1,6 g der Verbindung ab: Gesamtausbeute 10,4 g.

Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser und Äthanol, in Benzol, Essigester, Petroläther und Äther ist sie unlöslich. Der Schmp. liegt nach Umkristallisieren aus Wasser bei $177 - 178^{\circ}$.

Die Analyse ergab:

4,647 mg Substanz:	2,68 mg H_2O	10,16 mg CO_2
4,607 mg Substanz:	2,64 mg H_2O	10,12 mg CO_2
4,483 mg Substanz:	0,331 ccm N_2	(22° , 755 mm)
3,867 mg Substanz:	0,304 ccm N_2	(22° , 725 mm)

$C_{16}H_{20}O_5N_2$ (320,34)

Ber.:	C	59,99	H	6,29	N	8,75
Gef.:	C	59,67	H	6,45	N	8,49
	C	59,95	H	6,41	N	8,68

Die Verbindung $C_{16}H_{20}O_5N_2$ (XXXIVb) löst sich langsam unter Veränderung in Laugen, in Säuren ist sie unlöslich. Bromlösung wird nicht entfärbt, aber mit Eisen-III-chlorid wurde eine Tiefbraunfärbung beobachtet. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird reduziert.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Säure XXXIVb ist rot und schmilzt aus Äthanol bei 237 - 238°.

Die Analyse ergab:

4,817 mg Substanz:	1,13 mg H ₂ O	8,43 mg CO ₂
3,151 mg Substanz:	0,506 ccm N ₂	(20°, 718 mm)

C₁₆H₁₁O₈N₅ (401,29)

Ber.:	C	47,89	H	2,76	N	17,45
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:	C	47,76	H	2,63	N	17,67
-------	---	-------	---	------	---	-------

Die Säure C₁₆H₂₀O₅N₂ (XXXIVb) ist bei der Reaktion von p-Nitrobenzal-cyclohexylamin mit Brenztraubensäure in 83,2 %iger Ausbeute angefallen.

Decarboxylierung der Säure XXXIVb:

0,7 g wurden in 30 ccm Pyridin 8 Stunden auf 80° erhitzt. Im Natronkalkröhrchen hatten sich dann 0,0766 g Kohlendioxyd (85,5 % d.Th.) abgeschieden.

Beim Erhitzen von 0,38 g der Säure in 15 ccm Pyridin auf 115° hatten sich nach 15 Minuten 0,035 g Kohlendioxyd (91,5 % d.Th.) gebildet. Das Brenzprodukt war in beiden Fällen braun und amorph. Es ließ sich nicht reinigen.

1. Überführung der Säure C₁₆H₂₀O₅N₂ (XXXIVb) in das Lakton

C₁₀H₇O₅N (XXXV) und den Ester C₁₁H₉O₅N (XXXVI)

2 g der Säure XXXIVb wurden in 30 ccm Äthanol und 15 ccm 2n Schwefelsäure kurz erhitzt, bis sich alles gelöst hatte. Nach Anspritzen mit Wasser wurden aus der klaren Lösung 1,2 g gelber Stäbchen erhalten (Schmp. aus Wasser 184 - 185°).

Die Analyse ergab:

4,564 mg Substanz:	1,35 mg H_2O	9,05 mg CO_2
4,954 mg Substanz:	0,265 ccm N_2	(21°, 755 mm)

$C_{10}H_7O_5N$ (221,16)

Ber.:	C	54,30	H	3,19	N	6,33
Gef.:	C	54,11	H	3,31	N	6,17

Die Substanz XXXV löst sich gut in Äthanol und Methanol und schwer in Wasser. In Benzol, Essigester, Äther und Petroläther ist sie unlöslich. In Laugen löst sich XXXV langsam unter Veränderung, in Säuren ist die Verbindung unlöslich.

Bromlösung wird schwach entfärbt, mit Eisen-III-chlorid wurde eine starke Rotfärbung erhalten. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt ebenso wie das der Säure XXXIVb bei 237 - 238°. Ein Misch-Schmp. beider zeigt keine Depression.

Das Lakton XXXV fällt in einer Ausbeute von 87,1 % an.

Mit 5 %iger methanolischer Bromwasserstoffsäure wird XXXV beim Stehen in der Kälte in sehr guter Ausbeute in gelbe Nadeln übergeführt (Schmp. aus Methanol 173 - 174°).

Die Analyse ergab:

3,292 mg Substanz:	1,09 mg H_2O	6,80 mg CO_2
4,846 mg Substanz:	1,64 mg H_2O	9,96 mg CO_2
4,773 mg Substanz:	0,254 ccm N_2	(21°, 755 mm)
5,175 mg Substanz:	0,267 ccm N_2	(23°, 756 mm)
4,675 mg Substanz:	5,92 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$	



Ber.:	C	56,17	H	3,86	N	5,96	OCH ₃	13,19
Gef.:	C	56,37	H	3,71	N	6,14		
	C	56,09	H	3,79	N	5,92	OCH ₃	13,11

Die Nadeln der Substanz XXXVI entfärben Bromlösung, geben mit Eisen-III-chlorid eine Braunfärbung und lassen sich in ein oranges 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. aus Äthanol 250 - 251°) überführen.

Ein Misch-Schmp. der Substanz XXXVI mit p-Nitrobenzal-brenztraubensäure-methylester (siehe Seite 79) zeigte keine Depression.

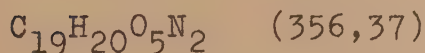
2. Reaktion der Säure $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$ (XXXIVb) mit Mesidin zur
Säure $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$ (XXXIVc)

Während die Säure $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$ (XXXIVb) mit Mesidin allein nicht zur Reaktion zu bringen war, konnte mit Mesidin-chlorhydrat eine neue Verbindung erhalten werden: 1 g der Säure XXXIVb wurden mit 0,55 g Mesidin-chlorhydrat in 50 ccm Wasser 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurden 1,1 g gelber Nadeln (Roh-Schmp. 141 - 142°) erhalten.

Die Verbindung löst sich gut in Äthanol, Methanol und Essigester, schwer in Benzol und Wasser; in Petroläther und Äther ist sie unlöslich. Schmp. aus Wasser 144 - 145°.

Die Analyse ergab:

4,750 mg Substanz:	2,51 mg H ₂ O	11,10 mg CO ₂
4,497 mg Substanz:	0,333 ccm N ₂	(28°, 724 mm)



Ber.:	C	64,03	H	5,66	N	7,86
Gef.:	C	63,77	H	5,91	N	7,99

Mit Eisen-III-chlorid gibt Verbindung XXXIVc eine rotbraune Färbung, ammoniakalische Silbernitratlösung wird reduziert. Das rote 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. aus Äthanol 237 - 238°) ist mit dem der Säure XXXIVb identisch. In Laugen löst sich die Substanz XXXIVc unter Veränderung, in Säuren ist sie unlöslich.

Die Verbindung $C_{19}H_{20}O_5N_2$ (XXXIVc) entstand in einer Ausbeute von 99 % d.Th..

H. Reaktion von p-Carbmethoxybenzaldehyd mit Brenztraubensäure und primären Aminen

I. Kondensation von p-Carbmethoxybenzaldehyd mit Brenztraubensäure zu p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure $C_{12}H_{10}O_5$
(XXVII)

13,2 g p-Carbmethoxybenzaldehyd wurden in 35 g Brenztraubensäure gelöst. In die Lösung wurde bis zur Sättigung Chlorwasserstoff-Gas eingeleitet. Nachdem die dicht verstopfte honigfarbene Lösung 24 Stunden gestanden hatte, war aus ihr ein dicker Kristallbrei ausgefallen. Von ihm wurde abgenutscht und er wurde so lange mit Wasser gewaschen, bis keine Chlorionen mehr nachzuweisen waren. Ausbeute 12,8 g (68,2 % d.Th.) Roh-Schmp. 143° (Zers.).

Die Säure löst sich gut in Äthanol, Methanol und Essigester, schwer in Wasser, Benzol und Äther; in Petroläther ist sie unlöslich. Schmp. aus 50 %igem Methanol (weiße Blättchen) 152 - 153° (Zers.).

Die Analyse ergab:

4,610 mg Substanz: 1,86 mg H_2O 10,36 mg CO_2

$C_{12}H_{10}O_5$ (234,20)

Ber.:	C	61,54	H	4,30
Gef.:	C	61,33	H	4,51

In 2n Natronlauge und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung löst sich die Säure XXVII unverändert. Bromlösung wird sofort entfärbt. Mit Eisen-III-chlorid gibt die Säure eine Rotfärbung. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird schwach reduziert.

Das gelbe 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt aus Methanol bei 164 - 165°.

1. Reaktion von p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure XXVII mit p-Anisidin zum Anil $C_{19}H_{17}O_5N$ (XXXIX) und Decarboxylierung zu p-Carbmethoxy-zimtaldehyd-anil $C_{18}H_{17}O_3N$

1,17 g p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure in 10 ccm Äthanol wurden mit einer Lösung von 0,61 g p-Anisidin in 5 ccm Äthanol versetzt. Nach 24 Stunden waren aus der dunkelgelben Lösung 0,95 g hellbraune Kristalle ausgefallen (Roh-Schmp. 119 - 120°, Zers.). Die Ausbeute konnte durch Zusatz der doppelten p-Anisidin-Menge nicht gesteigert werden.

Die Substanz löst sich gut in Essigester und Benzol, schwer in Äthanol und Methanol, sehr schwer in Äther und gar nicht in Wasser und Petroläther. Die Verbindung schmilzt aus Äthanol oder Methanol bei 122 - 123° (kleine, rechteckige Blättchen).

Die Analyse ergab:

4,636 mg Substanz:	2,10 mg H_2O	11,43 mg CO_2
4,543 mg Substanz:	0,168 ccm N_2	(26°, 751 mm)

$C_{19}H_{17}O_5N$ (339,33)

Ber.:	C	67,25	H	5,05	N	4,13
Gef.:	C	67,28	H	5,07	N	4,17

Bromlösung wird sofort entfärbt, ammoniakalische Silbernitrat-Lösung wird reduziert und Zusatz von Eisen-III-chlorid gibt eine Braunfärbung.

Das Anil XXXIX löst sich sehr schwer in Laugen, in Säuren ist es unlöslich. Das gelbe 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. aus Methanol 164 - 165°) ist mit dem der p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure identisch.

Ausbeute an Anil $C_{19}H_{17}O_5N$ (XXXIX): 55,8 %.

Decarboxylierung des Anils $C_{19}H_{17}O_5N$ (XXXIX):

0,8 g Anil wurden in 15 ccm Pyridin 3 Stunden auf 80° erhitzt. Es hatten sich 0,0240 g Kohlendioxyd (23 % d.Th.) gebildet. Aus der Mutterlauge wurden braune Schmierer und in erster Linie unverändertes Anil isoliert.

0,8 g XXXIX wurden unter Zusatz von 0,2 g Piperidin in 15 ccm Äthanol 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Im Natronkalkrohr hatten sich 0,0500 g Kohlendioxyd (48,2 % d.Th.) abgeschieden. Aus der Mutterlauge wurde neben brauner Schmiere unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

1 g Anil wurde in 12 ccm Pyridin unter Zusatz von 2,5 ccm Wasser und 0,3 g Eisessig 5 Stunden auf 80° und 3 Stunden auf 115° erhitzt. Es hatten sich 0,0611 g Kohlendioxyd (47 % d.Th.) abgeschieden. Auch hier ließ sich aus der Mutterlauge neben brauner Schmiere nur unverändertes Ausgangsmaterial gewinnen.

0,4 g p-Carbmethoxybenzal-brenztraubensäure-anil XXXIX wurden in 30 ccm Cyclohexanol 2 Stunden auf 140° erhitzt. Es hatten sich 0,046 g Kohlendioxyd (88,7 % d.Th.) entwickelt. Aus der Mutterlauge fielen nach dem Abkühlen 0,3 g gelbgrüner Blättchen (Roh-Schmp. 190°) aus. Die Verbindung schmilzt aus Essigester oder Äthanol bei 191 - 192° (gelbe, glänzende, quadratische Blättchen).

Die Analyse ergab:

4,522 mg Substanz:	2,37 mg H ₂ O	12,05 mg CO ₂
4,445 mg Substanz:	0,186 ccm N ₂	(21°, 755 mm)

C₁₈H₁₇O₃N (295,32)

Ber.:	C	73,20	H	5,80	N	4,74
Gef.:	C	72,72	H	5,86	N	4,83

Das Anil entfärbt Brom- oder Jodlösung nicht und gibt mit Eisen-III-chlorid eine Blaufärbung. Ammoniakalische Silbernitrat-Lösung wird reduziert. Die Verbindung löst sich weder in Säuren noch in Laugen. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde ein rotes Hydrazon erhalten (Schmp. aus Äthanol 231 - 232°)

Das Zimtaldehyd-anil-Derivat C₁₈H₁₇O₃N ist bei der Brenzreaktion also in einer Ausbeute von 86,2 % entstanden.

II. Reaktion von p-Carbmethoxybenzal-cyclohexylamin mit Brenztraubensäure zur Säure C₁₈H₂₃O₅N (XXXVIII) und zu Brenzweinsäure-dicyclohexylamid

7,5 g p-Carbmethoxybenzal-cyclohexylamin in 30 ccm Äthanol wurden mit 2,7 g Brenztraubensäure in 20 ccm Äthanol vermischt. Nach 20 Stunden waren aus der gelben Lösung 1,8 g weiße, körnige Kristalle ausgefallen (Roh-Schmp. 139 - 140°).

Die Verbindung löst sich gut in Eisessig, schwer in Äthanol, Methanol und Wasser; in Essigester, Benzol und Äther ist sie unlöslich. Sie löst sich langsam in 2n Natronlauge, nicht aber in gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung oder Säuren.

Die Verbindung läßt sich aus Wasser zu schwach gelben Stäbchen umkristallisieren: Schmp. 169 - 170°.

Die Analyse ergab:

4,731 mg Substanz:	3,00 mg H ₂ O	11,24 mg CO ₂
4,338 mg Substanz:	0,150 ccm N ₂	(24°, 757 mm)



Ber.:	C	64,85	H	6,95	N	4,20
Gef.:	C	64,84	H	7,10	N	3,96

Bromlösung wurde nicht entfärbt, dagegen ließ sich mit Eisen-III-chlorid eine Rotbraunfärbung erhalten. Ammoniakalische Silbernitratlösung wurde nur sehr schwach reduziert.

Die Säure XXXVIII gibt ein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp. aus Äthanol 221 - 222°).

Beim Erhitzen von 0,8 g der Säure $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (XXXVIII) in 15 ccm Pyridin auf 80° hatten sich nach 3 Stunden 0,0720 g Kohlendioxyd abgespalten (68,2 % d.Th.). Hier konnte, wie auch in allen früheren Brenzversuchen in Pyridin, aus der Mutterlauge wieder nur eine braune amorphe Substanz isoliert werden, die sich nicht reinigen ließ.

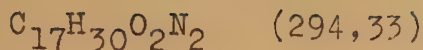
Nach Einengen der Hauptmutterlauge, aus der die Säure $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (XXXVIII) abgetrennt worden war, wurden neben einem braunen Öl, mit dem nichts anzufangen war, 0,2 g weiße Kristalle (Roh-Schmp. 220°) erhalten.

Diese Verbindung ist neutral. Sie gibt weder ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, noch reagiert sie mit Eisen-III-chlorid oder Bromwasser.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol liegt der Schmp. bei 247 - 248°.

Die Analyse ergab:

4,458 mg Substanz:	3,99 mg H ₂ O	11,34 mg CO ₂
3,042 mg Substanz:	0,249 ccm N ₂	(21°, 718 mm)



Ber.: C 69,37 H 10,27 N 9,52

Gef.: C 69,42 H 10,02 N 8,98

Ein Misch-Schmp. mit einem von R. H e i s s (61) aus Brenztraubensäure und Cyclohexylamin dargestellten Brenzweinsäure-dicyclohexylamid ergab keine Depression.

Bei der Reaktion von p-Carbmethoxybenzal-cyclohexylamin mit Brenztraubensäure sind 20,6 % der Säure $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (XXXVIII) und 5,2 % Brenzweinsäure-dicyclohexylamid entstanden.

J. Reaktion von Pyridinaldehyd-4 mit Brenztraubensäure
und primären Aminen

I. Kondensation von Pyridinaldehyd-4 mit Brenztraubensäure
zum Kupfersalz $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cu}$

Die Darstellung von p-Pyridal-brenztraubensäure gelang nicht.

Wurden äquimolare Mengen Pyridinaldehyd und Brenztraubensäure zusammengeschüttet, so bildete sich unter Erwärmung ein harziges Produkt, das aus wenig Äther in langen weißen Nadeln kristallisiert und bei 72 - 75° schmilzt. Die Verbindung ist so zersetzlich, daß sie nicht analysiert werden konnte.

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin entsteht das Hydrazon des p-Pyridinaldehydes (gelb, Schmp. 281 - 282°).

Durch Umsetzung der Verbindung mit p-Aminophenol wurden weiße Kristallstäbchen erhalten, die aus Methanol bei 205 - 206° schmolzen.

Die Analyse ergab:

4,213 mg Substanz:	1,89 mg H ₂ O	11,22 mg CO ₂
4,891 mg Substanz:	0,602 ccm N ₂	(21°, 760 mm)



Ber.:	C	72,71	H	5,08	N	14,14
Gef.:	C	72,68	H	5,02	N	14,29

Ein Misch-Schmp. mit einem aus p-Pyridinaldehyd und p-Aminophenol hergestellten p-Pyridal-p-aminophenol ergab keine Depression.

Wir nehmen an, daß in der aus p-Pyridinaldehyd und Brenztraubensäure erhaltenen Verbindung (Schmp. 72 - 75°) ein p-Pyridinaldehyd-pyruvat vorliegt, da sich die Substanz schon unter sehr milden Bedingungen wieder in die Komponenten zerlegen läßt.

Die Substanz löst sich sehr gut in Wasser, Äthanol, Methanol, Essigester und Aceton; sie ist in Äther schwer und in Petroläther unlöslich.

Mit Kupferacetat läßt sie sich in ein grünes Kupfersalz überführen, das bei 210° (Zers.) schmilzt, wobei es sich ab 140° braun färbt. Das Kupfersalz ist unbegrenzt haltbar.

Die Analyse ergab:

3,835 mg Substanz:	1,343 mg H ₂ O	6,200 mg CO ₂
3,741 mg Substanz:	0,196 ccm N ₂	(19°, 718 mm)



Ber.:	C	44,12	H	4,53	N	5,72
Gef.:	C	44,12	H	4,92	N	5,79

Auffallend ist, daß die "Pyruvatbildung" in wässriger Lösung erst nach einiger Zeit eintritt: Löst man äquimolare Mengen p-Pyridinaldehyd und Brenztraubensäure in Wasser und setzt

sofort Kupferacetat hinzu, so entsteht eine tiefe Tetramin-Blaufärbung, die auch mit p-Pyridinaldehyd allein zu erhalten ist. Die Farbe verschwindet nach 20 - 25 Stunden und das grüne Kupfersalz (Zersetzungspunkt 210°) fällt aus. Ebenso fällt das grüne Kupfersalz sofort aus, wenn man der p-Pyridinaldehyd - Brenztraubensäure-Lösung nach 20 Stunden Kupferacetat zusetzt.

II. Reaktion von p-Pyridal-p-aminophenol mit Brenztraubensäure

Die Versuche p-Pyridal-azomethine mit Brenztraubensäure umzusetzen, verliefen alle negativ.

Einer Lösung von p-Pyridal-cyclohexylamin in Äthanol wurden äquimolare Mengen Brenztraubensäure zugesetzt. Die Lösung färbte sich nach ganz kurzer Zeit tiefviolett und veränderte sich danach nicht mehr. Nach Abdestillieren des Äthanols verblieb ein schwarzes Harz, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Ganz analog verlief der Versuch, p-Pyridal-mesidin mit Brenztraubensäure umzusetzen.

Eine Lösung von 1,3 g p-Pyridal-p-aminophenol in 10 ccm Methanol, der 1,1 g Brenztraubensäure in 5 ccm Methanol zugesetzt worden war, färbte sich tiefbraun. Nach Abdestillieren des Methanols verblieb eine braune Schmiere, aus der 0,18 g brauner Körnchen isoliert werden konnten; Roh-Schmp. über 330° . Nach Umkristallisieren aus sehr viel Äthanol steigt der Schmp. über 350° . Die Verbindung ist in allen organischen Lösungsmitteln schwer löslich; sie ist amphoter.

Mit Eisen-III-chlorid wurde eine Rotbraun-Färbung beobachtet.

Die Analyse ergab:

4,436 mg Substanz: 1,99 mg H₂O 10,13 mg CO₂
9,049 mg Substanz: 0,555 ccm N₂ (22°, 721 mm)

C₁₁H₉O₃N.1/2 H₂O (212,20)

Ber.: C 62,25 H 4,75 N 6,60

Gef.: C 62,32 H 5,02 N 6,73

Eigenschaften und Schmp. der Verbindung lassen auf 6-Oxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4 schließen, die O. B a l c k e (7) aus p-Aminophenol und Brenztraubensäure erhalten hat.

Alle Decarboxylierungen, die in dieser Arbeit durchgeführt worden sind, wurden mindestens zwei mal wiederholt, sodaß die Kohlendioxyd- und Brenzprodukt-Ausbeuten innerhalb der Fehlergrenze reproduzierbar sind. Ebenso wurden alle Kondensationsreaktionen wiederholt ausgeführt.

Literaturverzeichnis

- | | |
|--|--|
| 1. C.Bötttinger | Ann. <u>188</u> , 293 (1877);
<u>192</u> , 321 (1878) |
| 2. O.Döbner | Ann. <u>242</u> , 265 (1887) |
| 3. L.J.Simon | Ann.d.Chim. (7) <u>9</u> , 472 (1896) |
| 4. M.Passerini u. C.Ragni | Gazz. <u>64</u> , 917 (1934) |
| 5. H.Hammel | Univ. München, Diss. (1953) |
| 6. H.v.Euler u. H.Hasselquist | Arkiv Kemi <u>4</u> , 483 (1952);
<u>5</u> , 193 (1952) |
| H.v.Euler, H. Hasselquist
u. E.Eriksson | Arkiv Kemi <u>5</u> , 251 (1952) |
| H.v.Euler | Naturw.Rdsch. <u>1953</u> , 137 |
| 7. O.Balcke | Univ. München, Dipl.Arb. (1956) |
| 8. G.Giuffrida u. A.Chimienti | Gazz. <u>34</u> , 261 (1904) |
| 9. H.Pirzer | Univ. München, Diss. (1956) |
| 10. Th.Wieland, O.Ohnacker u.
R.K.Rothhaupt | Ber. <u>88</u> , 633 (1955) |
| Th.Wieland u. R.K.Rothhaupt | Ber. <u>89</u> , 1176 (1956) |
| 11. L.J.Simon | Compt.rend <u>147</u> (II) 1, 125
(1908) |
| 12. R.L.Shriner, R.C.Fuson u.
D.Y.Curtin | Ident. of org.Comp., J.Wiley
& Sons, N.Y. 1956, S. 111 |
| 13. F.Müller | Univ. München, Dipl.Arb. (1956) |
| 14. L. Wolff | Ann. <u>317</u> , 7 (1901) |
| 15. M.Montgomery u. J.L.Webb | Science (Wash.) <u>120</u> , 843 (1954) |
| 16. M.M.S.Hoogewerff u. W.A.
van Dorp | Rec. <u>13</u> , 98 (1894) |
| 17. R.Pummerer u. G.Dorfmüller | Ber. <u>45</u> , 292 (1912) |

- M.Kuhara u. S.Komatsu Mem. of the Coll. of Science
Engin. 2, 365; Ref. Zentralbl.
1911, I, 1509
18. M.P.H. van der Meulen Rec. 15, 345 (1896)
19. R.E.Lutz, P.S.Bailey,
C.Dien u. J.W. Rinker Am.Soc. 75, 5039 (1954)
20. A.W.K. de Jong Rec. 19, 282 (1900)
21. E.Erlenmeyer jr. Ber. 36, 2526 (1903)
22. H.Staudinger u. E.Hauser Helv. 4, 887 (1921)
23. C.L.Stevens u. J.C.French Am.Soc. 75, 657 (1953);
76, 4398 (1954)
24. F.G.Baddar J.Chem.Soc. 1949, 5, 163
25. A.Schönberg, R.Moubacher
u. A.Mostafa J.Chem.Soc. 1948, 176
A.Schönberg u. R.Moubacher Chem.Rev. 50, 261 (1952)
26. E.Werle u. W.Koch Biochem.Z. 319, 305 (1949)
27. A.Je.Braunstein u. M.M.
Schemjakin Ber.Akad.Wiss.UdSSR (N.S.) 85,
1115 (1952); Ref. Zentralbl.
124, 5858 (1953); Biokhimiya
18, 393 (1953); Ref. Chem.Abstr.
1954, 4603
28. D.E.Metzler u. E.E.Snell J.biol.Chem. 198, 353, 363 (1952)
D.E.Metzler, M.Ikawa u.
E.E.Snell Am.Soc. 76, 648 (1954)
29. R.M.Herbst u. L.L.Engel J.biol.Chem. 107, 505 (1934)
R.M.Herbst Am.Soc. 58, 2239 (1936)
D.Shemin u. R.M.Herbst Am.Soc. 60, 1954 (1938)
R.M.Herbst u. D.Rittenberg J.org.Chem. 8, 380 (1943)
30. R.Ciusa Gazz. 49, I, 169 (1919)
31. A.v.Baeyer u. V. Drewsen Ber. 15, 2862 (1882); Frdl. 1,
140 (1877 - 1887)
32. A.Skita u. C.Wulff Ann. 453, 190, 204 (1927); 455,
17 (1927); Ber. 59, 2690 (1926)

33. S.Bodforss Ann. 455, 41 (1927)
34. W.Borsche Ber. 41, 3884 (1908);
42, 4072 (1909)
35. M.G.Edwards, R.E.Garrood
u. H.O.Jones J.Chem. Soc. 101, 1376 (1912)
36. M.S.Kharasch, I.Richlin
u. F.R.Mayo Am.Soc. 62, 494 (1940)
37. K.Martin Univ. München, Diss. (1954)
38. K.v.Auwers u. W.Susemihl Ber. 63, 1072 (1930)
39. R.Schiff u. C.Bertini Ber. 30, 601 (1897);
31, 207, 600 (1898)
40. D.Philpott u. W.J.Jones J.Chem.Soc. 1938, 337
41. T.I.Crowell u. F.A.Ramirez Am.Soc. 73, 2268 (1951)
T.I.Crowell u. D.W.Peck Am.Soc. 75, 1075 (1953)
42. W.M.Rodionow u. E.T.Male-
winskaja Ber. 59, 2925 (1926)
W.M.Rodionow u. A.M.Fedoro-
wa Ber. 60, 804 (1927)
W.M.Rodionow u. E.A.
Postovskaja Am.Soc. 51, 841 (1929)
43. Th.Boehm Arch.Pharm. 267, 702 (1929)
Th.Boehm u. M.Grohnwald Arch.Pharm. 274, 329 (1936)
44. W.S.Emerson, S.M.Hess u.
F.C.Uhle Am.Soc. 63, 872 (1941)
M.Picon Compt.rend. 175, 695 (1922)
45. R.T.Arnold, O.C.Elmer u. Am.Soc. 72, 4359 (1950);
R.M.Dodson 79, 829 (1957)
46. A.Hantzsch Ber. 24, 50 (1891)
47. A.Richard Ann.d.Chim. (8) 21, 371 (1910)
48. L.Bouveault Bull.Soc.Chim. (3) 15, 1014
(1896); 17, 305, 363, 940 (1897)
Compt.rend. 122, 1543 (1896)

49. U.Boklund Biochem.Z. 226, 56 (1930);
233, 478 (1931)
50. G.Hahn u. K.Stiehl Ber. 69, 2627 (1936)
51. H.Schenkel u. M.Schenkel-
Rudin Helv. 31, 521 (1948)
52. V.Franzen Chem.Zeit. 81, 424 (1957)
53. E.Müller Neuere Anschauungen d. org.
Chemie, Springer, Berlin 1957,
Seite 268
54. J.Halberkann Ber. 54, 3104 (1921)
55. C.A.Bischoff u. A.Haus-
dörfer Ber. 25, 2305 (1892)
56. P.Karrer, E.Escher u.
R.Widmer Helv. 9, 321 (1926)
57. V.Meyer u. A.Janny Ber. 15, 1527 (1882)
58. F.Raschig Ber. 40, 4581 (1907)
59. W.Traube, H.Ohlendorf u.
H.Zander Ber. 53, 1482 (1920)
60. W.Theilacker u. K.Erbe Angew.Chem. 68, 303 (1956)
61. R.Heiss u. E.Dane unveröffentlicht

Lebenslauf

Am 27. November 1928 wurde ich als Sohn des Chemikers Dr. Harald Müller und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Wagner, in Brunsbüttelkoog/Holst. geboren. Nach dreijährigem Aufenthalt in Berlin besuchte ich von 1935 bis 1939 in Leipzig die Volksschule. Im Herbst 1939 trat ich in Wien in ein Humanistisches Gymnasium ein, das ich im Winter 1944 wegen Einberufung zum Militär verlassen mußte. Nach Kriegsende arbeitete ich bis Ende 1946 als Laborant in Lambach/O.Ö.. Die Reifeprüfung legte ich 1948 an der Oberrealschule Mühldorf/Obb. ab. Im Wintersemester 1948 begann ich an der Phil. theol. Hochschule Passau Chemie zu studieren; von dort wechselte ich im Sommersemester 1950 an die Universität München. 1951 legte ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und 1954 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Im Winter 1954 begann ich im Laboratorium von Frau Prof. Dr. E. Dane mit der Dissertation, die im Sommer 1957 abgeschlossen wurde. Seit September 1955 bin ich als wiss. Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität München tätig.

